

N° D'ORDRE :
537

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

ELISABETH MATARASSO-TCHIROUKHINE

1^{re} THÈSE. — CHLOROMÉTHYLATION DU DIMÉTHOXY-3-3' BIPHÉNYLE
ET DU TÉTRAMÉTHOXY-3-4-3'-4' BIPHÉNYLE. SYN-
THÈSE DE DÉRIVÉS DU TÉTRAMÉTHOXY-2-3-6-7 PHÉ-
NANTHRÈNE, DU TÉTRAMÉTHOXY-2-3-9-10 DIBENZO
(*a, c*) CYCLOHEPTADIÈNE ET DU TÉTRAMÉTHOXY-
2-3-6-7 FLUORÈNE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 13 mars 1957 devant la Commission d'examen.

MM. QUELET	<i>Président.</i>
NORMANT	{ <i>Examineurs.</i>
WILLEMART	

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—
1958

N° D'ORDRE :

537

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

PAR

ELISABETH MATARASSO-TCHIROUKHINE

1^{re} THÈSE. — CHLOROMÉTHYLATION DU DIMÉTHOXY-3-3' BIPHÉNYLE
ET DU TÉTRAMÉTHOXY-3-4-3'-4' BIPHÉNYLE. SYN-
THÈSE DE DÉRIVÉS DU TÉTRAMÉTHOXY-2-3-6-7 PHÉ-
NANTHRÈNE, DU TÉTRAMÉTHOXY-2-3-9-10 DIBENZO
(*a, c*) CYCLOHEPTADIÈNE ET DU TÉTRAMÉTHOXY-
2-3-6-7 FLUORÈNE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 13 mars 1957 devant la Commission d'examen.

MM. QUELET	<i>Président.</i>
NORMANT	} <i>Examineurs.</i>
WILLEMART	

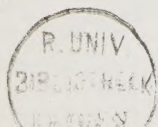
PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1958



Doyen J. PÉRÈS

PROFESSEURS

G. JULIA.....	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	JUNG	T	Pétrographie.
E. DARMOIS	T	Enseignement de Physique.	IRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.
FOCH	T	Mécanique physique et expérimentale.	WIEMANN.....	T	Chimie organ. structurale.
PAUTHENIER	T	Électrotechnique générale	JACQUINOT	T	Spectroscopie et Physique céleste.
DE BROGLIE.....	T	Théories physiques.	VASSY	T	Physique de l'atmosphère
JOB	T	Chimie générale.	DESTOUCHES	T	Théories physiques.
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.	M. PROUST.....	T	Géologie.
GARNIER	T	Géométrie supérieure.	AMIEL	T	Chimie (P.C.B.).
PÉRÈS	T	Mécanique des fluides et applications.	HOCART	T	Minéralogie.
LAUGIER	T	Physiologie générale.	J.-P. MATHIEU	T	Physique (P.C.B.).
M. CURIE.....	T	Physique (P.C.B.).	COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.).
BARRABÉ	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.	MAY	T	Biologie animale (P.C.B.).
G. DARMOIS.....	T	Calcul des probabilités et Physique mathématique.	CHOQUET	T	Calcul différentiel et Calcul intégral.
JACQUES BOURCART.	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	FELDMANN	T	Biologie (P.C.B.).
PLANTEFOL	T	Botanique.	GUINIER	T	Physique (P.C.B.).
GRASSÉ	T	Évolution des êtres organisés.	JOST	T	Biologie (P.C.B.).
PRÉVOST	T	Chimie organique.	FORTET	T	Calcul des probabilités.
BOULIGAND	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	SCHWARTZ	T	Méthodes mathémat. de la Physique.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.	CROUARD	T	Physiologie végétale.
WYART	T	Minéralogie.	MALAVARD	T	Aviation
TEISSIER	T	Zoologie.	BRELOT	T	Calcul différentiel.
MANGENOT	T	Biologie végétale.	NORMANT	T	Chimie (P.C.B.).
P. AUGER.....	T	Physique quantique et relativité.	BÉNARD	T	Chimie (P.C.B.).
MONNIER	T	Physiol. des Fonctions.	RUVAL	T	Botanique (E.N.S.).
PIVETEAU	T	Géologie.	DUGUÉ	T	Statistiques mathématiques.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).	GELOSO	T	Chimie (S.P.C.N.).
H. CARTAN.....	T	Mathématiques (E.N.S.).	SOULAIAC	T	Psychophysologie.
LAFFITTE	T	Chimie générale.	ULRICH	T	Physiologie végétale.
FAYARD	T	Mécanique générale	MARÉCHAL	T	Optique théorique et appliquée
COULOMB	T	Physique du Globe.	KIRRMANN	T	Théories chimiques.
M ^{lle} COUSIN.....	T	Biologie animale (P.C.B.)	CHADEFAUD	T	Botanique.
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.	DESTRIAU	T	Physique (M.P.C.).
P. DRACH	T	Zoologie.	M ^{lle} LE BRETON.....	T	Physiologie générale.
KASTLER	T	Physique.	SALEM	T	Mathématiques générales.
EPHROSSI	T	Génétique.	LELONG	T	Mathématiques générales.
WURMSER	T	Biologie physico-chimique	DEVILLERS	T	Anatomie et Histologie comparées.
RIVIÈRE	T	Géologie (S.P.C.N.).	EBRESMANN	T	Topologie algébrique.
GAUTHERET	T	Biologie végétale (P.C.B.)	FRANÇON	T	Physique (M.P.C.).
LUCAS	T	Recherches physiques.	GLANGEAUD	T	Géographie physique et Géologie dynamique.
A. THOMAS.....	T	Biologie cellulaire.	GODEMENT	T	Mathématiques (M.P.C.).
ARNULF	T	Optique appliquée.	PISOT	T	Calcul des probabilités.
MAX MORAND	T	Physique.	E. ROCH	T	Géologie.
SOLEILLET	T	Physique.	SCHATZMANN	T	Astrophysique.
FORTIER	T	Mécanique expérimentale des fluides.	TERMIER	T	Paléontologie stratigraphique.
DANJON	T	Astronomie.	ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.
FROMAGEOT	T	Chimie biologique.	JOLIOT	T	Physique nucléaire et Radioactivité.
LAPORTE	T	Physique générale et Radioactivité.	LENNUER	T	Physique (P.C.B.).
JANET	T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	RIZET	T	Génétique.
PETIT	T	Biologie maritime.	M ^{me} TONNELAT	T	Théories physiques.
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.	DIXMIER	T	Mathématiques (M.P.C.).
GALLIEN	T	Embryologie.	SOUGHAY	T	Chimie (P.C.B.).
EICHORN	T	Biologie végétale (P.C.B.)	AIGRAIN	T	Physique (P.C.B.).
DR CUGNAC.....	T	Biologie végétale (P.C.B.)	BRUSSET	T	Chimie (P.C.B.).
M ^{lle} CAUCHOIS.....	T	Chimie physique.	M. LEVY	T	Physique théorique.
THELLIER	T	Physique du Globe.	LENORMANT	T	Physiologie.
AUDUBERT	T	Electrochimie.	M ^{me} CHAIX	T	Chimie biologique.
L'HÉRITIER	T	Génétique.	M ^{me} HUREL-PY	T	Biologie végétale (P.C.B.).
GRIVET	T	Radioélectricité.	PIAUX	T	Chimie (P.C.B.).
PONCIN	T	Mécanique des fluides	BRUN	T	Mécanique expérimentale des fluides.
THIERY	T	Mécanique appliquée.	LEDERER	T	Chimie biologique.
DUBREIL	T	Arithm. et théorie des nombres.	M ^{me} DUBREIL-JACOTIN	T	Mathématiques.
QUELET	T	Chimie organique.	M ^{me} LELONG - FERRAND	T	Mathématiques (E.N.S.).
CAIGNARD	T	Géophysique appliquée.	BELLAIR	T	Géologie (S.P.C.N.).
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.	COTTE	T	Physique (M.P.C.).
CUVILLIER	T	Géologie structurale et géologie appliquée.	J. DUBOIS	T	Chimie.
			LAMOTTE	T	Zoologie.
			LE ROLLAND	T	Mécanique des fluides.
			MICHEL	T	Chimie (P.C.B.).

Secrétaire Général

CH. MONIER.

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique II de la Faculté des Sciences de l'Université de Paris sous la direction de M. le Professeur R. Quelet. Je tiens à lui exprimer ici toute ma gratitude pour l'intérêt qu'il a pris à mon travail, les conseils qu'il m'a prodigués, et pour toute la sollicitude qu'il m'a témoignée.

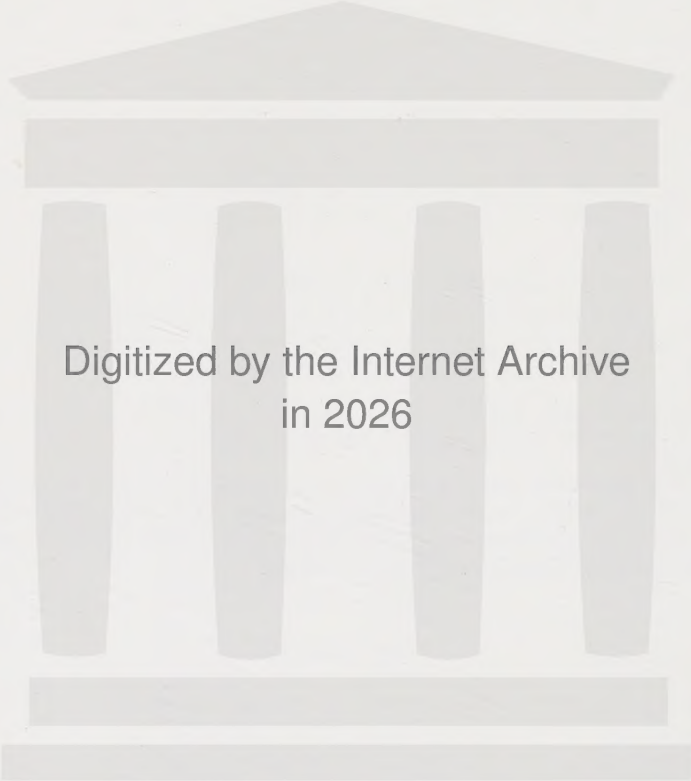
Je remercie M. Ch. Dufraisse, Membre de l'Institut, Professeur honoraire au Collège de France, du bon accueil qu'il m'a toujours réservé.

J'adresse ici mes remerciements à M. le Professeur A. Willemart et à M. le Professeur H. Normant qui m'ont fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

J'exprime ma reconnaissance à M. Martynoff, Directeur adjoint au Laboratoire de Chimie Macromoléculaire de la Faculté des Sciences de Paris, et à Mme Grumez pour l'aide bienveillante qu'ils m'ont apportée en ce qui concerne l'étude de l'absorption dans l'ultra-violet.

Bénéficiant depuis 1952 de l'aide matérielle du C. N. R. S., je ne saurais oublier tout ce que je dois à cet organisme.

Je tiens à remercier aussi tous mes camarades du laboratoire pour l'aide amicale qu'ils m'ont toujours apportée. Mes remerciements s'adressent plus spécialement à M. E. Dorme pour l'aide précieuse et constante qu'il m'a dispensée par ses analyses.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CHLOROMÉTHYLATION DU DIMÉTHOXY-3-3' BIPHÉNYLE ET DU TÉTRAMÉTHOXY-3-4-3'-4' BIPHÉNYLE

SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS
DU TÉTRAMÉTHOXY-2-3-6-7 PHÉNANTHRÈNE,
DU TÉTRAMÉTHOXY-2-3-9-10 DIBENZO (*a*, *c*)
CYCLOHEPTADIÈNE
ET DU TÉTRAMÉTHOXY-2-3-6-7 FLUORÈNE

Par ELISABETH MATARASSO-TCHIROUKHINE

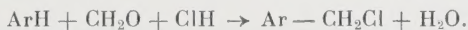
INTRODUCTION

Tout d'abord, rappelons que l'on entend par chlorométhylation d'un noyau aromatique l'introduction dans ce noyau du radical CH_2Cl .

Cette introduction peut se faire, soit par condensation avec de l'éther chlorométhylé, en solution dans de l'acide acétique, suivant la méthode employée par G. Vavon et ses collaborateurs ⁽¹⁾ :



soit par action, sur la molécule aromatique, d'un mélange de formol ou trioxyméthylène et d'acide chlorhydrique gazeux, en solution dans un solvant approprié, en présence d'un catalyseur, suivant la méthode employée par Blanc ⁽²⁾ :

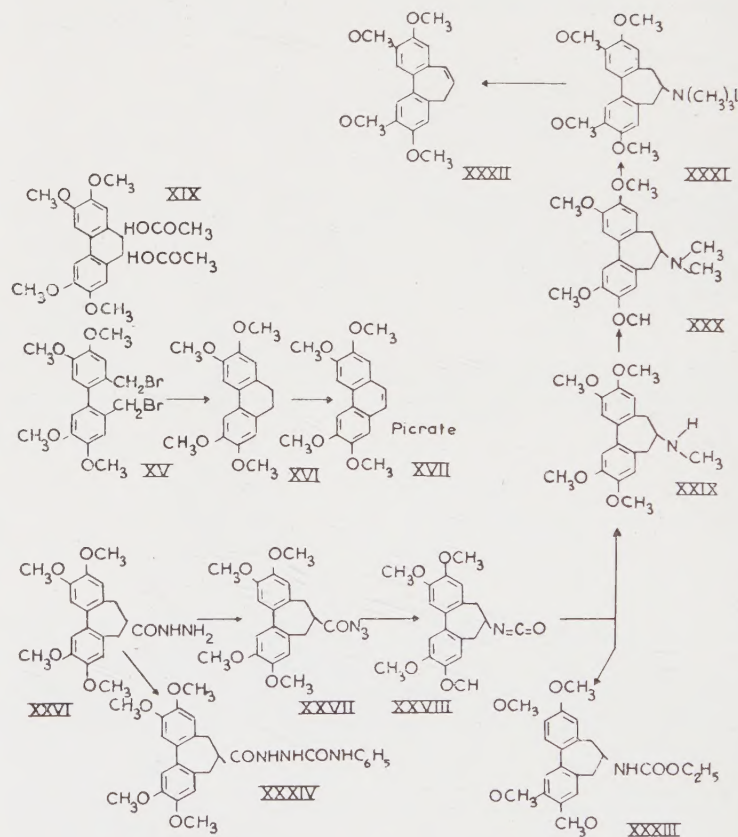


Jusqu'à présent, la chlorométhylation de benzènes substitués a été l'objet de nombreuses recherches. En particulier, les dérivés chlorométhylés, de l'anisole, $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{OCH}_3$, du vétratole, $\text{C}_6\text{H}_5(\text{OCH}_3)_2$, ainsi que de leurs dérivés de substitution ont beaucoup été étudiés ^(3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

⁽¹⁾ G. VAVON, J. BOLLE et J. CALIN, *Bull. Soc. Chim.*, 1939 [5], **6**, 1025.

⁽²⁾ M. G. BLANC, *Bull. Soc. Chim.*, 1923 [4], **33**, 313.

TABLEAU I



mobiles ; cette propriété a permis, outre l'obtention de tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényles substitués en ortho-ortho', de réaliser des synthèses nombreuses, en partant de la configuration même du dérivé *bis*(chlorométhylé).

Ainsi, mettant à profit la position ortho-ortho' des groupements chlorométhylés, qui se prête à l'édification dans la molécule initiale d'un cycle supplémentaire à 6 atomes de carbone, le *bis*(chlorométhyl)-2-2'-tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle conduit aux dérivés du tétraméthoxy 2-3-6-7 phénanthrène (XIII, XVI à XIX).

De même, le dérivé *bis*(chlorométhylé) a conduit aux dérivés de la tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiénone-6 (XII, XX, XXI) et du tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène (XXII à XXXIII). Nous avons ainsi obtenu, en particulier, des isomères des éthers méthyliques des méthylcolchinols (*).

Outre les composés précédents, il a paru intéressant d'édifier des cycles condensés intermédiaires, comportant un cycle à cinq atomes de carbone, constitués par des dérivés du tétraméthoxy-2-3-6-7 fluorène (tableau II).

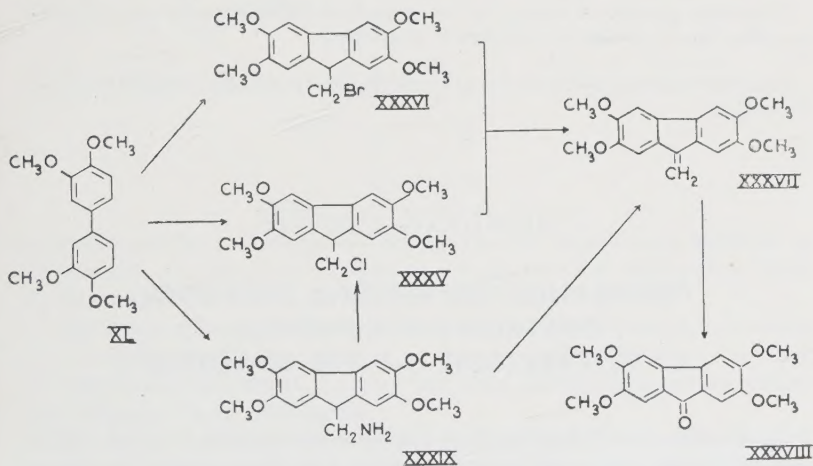


TABLEAU II

Ils ont été obtenus directement par condensation d'acétals diéthyliques substitués, de forme $XCH_2 - CH(OC_2H_5)_2$. Ainsi, on a préparé aisément, avec de bons rendements, les dérivés (chlorométhylé), (bro-

(*) Le colchinol se présente, d'après Hans Lettré⁽¹³⁾, comme le plus simple produit de dégradation de la colchicine possédant encore des propriétés cytostatiques.

(13) Hans LETTRÉ, Institut de recherches expérimentales sur le cancer à l'Université de Heidelberg, *Angew. Chem.*, 1951, **63**, 421-430.

mométhylé) et (aminométhylé) en 9 du tétraméthoxy-2-3-6-7 fluorène (XXXV, XXXVI, XXXIX).

Espérant obtenir le tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène par enlèvement d'une molécule d'hydracide aux composés halogénométhylés du fluorène préparés, qui dans certaines conditions devait être suivi d'une transposition pinacolique, on a été amené à étudier leur comportement vis-à-vis des alcalis et, dans le même but, la désamination nitreuse de l'amine correspondante.

L'exposé de l'ensemble des résultats de ce travail est divisé en quatre parties :

Première partie. — Préparation des matières premières : diméthoxy-3-3' biphényle et tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphényle.

Deuxième partie. — Étude de la réaction de chlorométhylation du diméthoxy-3-3' biphényle et du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphényle ; *bis*(chlorométhyl)-2-2' diméthoxy-5-5' biphényle et *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle.

Troisième partie. — Étude des synthèses réalisées à partir du *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle.

Quatrième partie. — Synthèse et étude de dérivés du tétraméthoxy-2-3-6-7 fluorène.

PREMIÈRE PARTIE

PRÉPARATION DES MATIÈRES PREMIÈRES : DIMÉTHOXY-3-3' BIPHÉNYLE ET TÉTRAMÉTHOXY-3-4-3'-4' BIPHÉNYLE

Le diméthoxy-3-3' biphényle et le tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphényle ont été utilisés comme matières premières. Ces deux composés n'étant pas des produits commerciaux, il a été nécessaire de réaliser leur synthèse au laboratoire (*) (tableau III).

(*) Le diméthoxy-3-3' biphényle avait été préparé avec un rendement de 57 p. 100 par W. E. Bachmann et S. Kushner ⁽¹⁴⁾ en réduisant 1'-o-dianisidine par l'acide hypophosphoreux. Le tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphényle avait été préparé avec un rendement de 90 p. 100 par E. Richtie ⁽¹⁵⁾ par action de la poudre de cuivre sur l'iodovératrole.

⁽¹⁴⁾ W. E. BACHMANN et S. KUSHNER, *Organic Syntheses*, 1941, **21**, 30.

⁽¹⁵⁾ E. RICHTIE, *J. Proc. Roy. Soc. U. S. Wales*, 1945, **78**, 131-140 ; d'après C. A., 1946, **40**, 876².

On a cherché des méthodes générales, applicables indifféremment à la préparation des deux méthoxybiphényles cités. L'action du chlorure ferrique anhydre sur les magnésiens des méthoxybromobenzènes correspondants (*), d'une part, la double décomposition, en présence de chlorure de cobalt anhydre, entre ces magnésiens et les méthoxybromobenzènes eux-mêmes (**) d'autre part, répondaient à cette exigence. Elles ont été utilisées indifféremment ; si l'on compare les deux méthodes, on

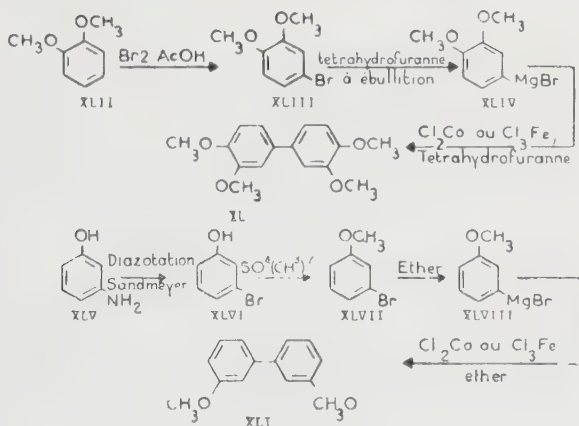


TABLEAU III

constate que les rendements en biphényle sont équivalents, l'intérêt de la seconde consistant en l'utilisation du chlorure de cobalt, plus facile à obtenir que le chlorure ferrique à l'état anhydre et pur.

Les méthoxybromobenzènes correspondants aux biphényles, à savoir le *m*-méthoxybromobenzène et le bromo-1 diméthoxy-3-4 benzène (bromovératrole) n'étant pas, eux non plus, des matières commerciales, ont été préparés au laboratoire.

En ce qui concerne le *m*-méthoxybromobenzène, il a été obtenu à partir du *m*-aminophénol, matière commerciale. Celui-ci a été transformé par diazotation en *m*-bromophénol, lequel, par méthylation avec du sulfate diméthylque, conduit avec un bon rendement au *m*-méthoxybromobenzène.

(*) G. Champetier ⁽¹⁶⁾ applique la méthode, en particulier à la préparation du biphényle.

(**) M. S. Kharasch et E. K. Fields ⁽¹⁷⁾ ont obtenu par cette méthode le diméthoxy-4-4' biphényle avec un rendement de 75 p. 100.

⁽¹⁶⁾ G. CHAMPETIER, *Bull. Soc. Chim.*, 1930, **47**, 1131.

⁽¹⁷⁾ M. S. KHARASCH et E. K. FIELDS, *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, **63**, 2316-2320.

Quant au bromo-1 diméthoxy-3-4 benzène, ou bromovératrole il a été préparé par action directe du brome sur le vératrole en milieu acétique.

En ce qui concerne les magnésiens des méthoxybromobenzènes cités, dans le cas du *m*-méthoxybromobenzène, il est obtenu facilement en solution étherée ; tandis que le magnésien du bromovératrole a été préparé avec un fort bon rendement en solution dans du tétrahydrofuranne.

Partie expérimentale.

1. **Diméthoxy-3-3' biphenyle** (XLI), $C_{14}H_{14}O_2$. — a) ACTION DU CHLORURE FERRIQUE ANHYDRE SUR LE MAGNÉSIEN DU *m*-MÉTHOXYBROMOBENZÈNE. — On ajoute, aussi rapidement que possible, une solution étherée anhydre de chlorure ferrique (0,3 N) en quantité calculée — correspondant à la réaction :



à la solution étherée (2 N) du magnésien du *m*-méthoxybromobenzène agitée et très énergiquement refroidie par un mélange de glace et de sel. Pendant l'addition le mélange réactionnel se maintient à ébullition. On laisse reposer et on verse dans de l'eau glacée contenant de l'acide acétique. Après dissolution des matières minérales, les matières organiques sont extraites à l'éther. Les solutions étherées réunies sont lavées à l'eau, au carbonate de sodium et à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage. On sèche sur chlorure de calcium. Après élimination de l'éther, on obtient un produit visqueux qui donne par distillation fractionnée :

le diméthoxy-3-3' biphenyle; $E_{0,8}$: 148°; F : 35°-36° (*); Rdt : 40 p. 100; de l'anisole, Rdt : 21 p. 100 et des résines.

b) DOUBLE DÉCOMPOSITION ENTRE LE *m*-MÉTHOXYBROMOBENZÈNE ET SON MAGNÉSIEN, EN PRÉSENCE DE CHLORURE DE COBALT ANHYDRE. — Une solution étherée, fraîchement préparée, du magnésien du *m*-méthoxybromobenzène (104 g d'halogénure pour 250 cm³ d'éther anhydre) est ajoutée

(*) G. Schultz⁽¹⁸⁾, Haussermann et Teichmann⁽¹⁹⁾ indiquent un point de fusion de 36° ; Roger Adams, Nathan Kornblum⁽²⁰⁾ indiquent un point de fusion corrigé de 42°-43°.

⁽¹⁸⁾ G. SCHULTZ et W. KOHLHAUS, *Ber.*, 1906, **39**, 3340.

⁽¹⁹⁾ C. HAUSSERMANN et H. TEICHMANN, *Ber.*, 1894, **27**, 2109.

⁽²⁰⁾ R. ADAMS et N. KORNBLUM, *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, **63**, 188-200.

à une solution étherée, agitée de *m* méthoxybromobenzène renfermant du chlorure de cobalt anhydre (73 g d'halogénure; 5 g de Cl_2Co et 100 cm^3 d'éther anhydre). Le mélange réactionnel est refroidi par un bain de glace. La réaction est très violente, l'éther entre en ébullition. Lorsque tout le magnésien est ajouté, on enlève le bain réfrigérant et l'agitation est maintenue jusqu'à ce que l'ébullition soit calmée. Après un repos de 12 heures le mélange réactionnel est versé dans de l'eau glacée, acidulée par de l'acide acétique. Les matières minérales se dissolvent, les produits organiques sont extraits à l'éther. Après élimination de l'éther et distillation fractionnée du résidu, on a obtenu le diméthoxy-3-3' biphenyle avec un rendement de 30 p. 100.

c) MAGNÉSIE DU *m*-MÉTHOXYBROMOBENZÈNE. — Une solution étherée de *m*-méthoxybromobenzène (117 g de dérivé bromé dans 100 cm^3 d'éther anhydre) est ajoutée à 17 g de magnésium, en tournures, dans 100 cm^3 d'éther anhydre, contenant une trace d'iode. Le démarrage de la réaction est très rapide (5 à 10 minutes); la réaction est violente; le rendement est pratiquement quantitatif.

2. **Tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle** (XL) $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$. — a) ACTION DU CHLORURE FERRIQUE ANHYDRE SUR LE MAGNÉSIE DU BROMOVÉRATROLE. — A une solution tétrahydrofurannique de magnésien de bromovératrole fraîchement préparée (1,1 M), refroidie par un bain de glace, on ajoute en agitant une solution étherée de chlorure ferrique anhydre en quantité calculée. Le mélange réactionnel est abandonné au repos, puis versé dans un mélange de glace et d'acide acétique. Les produits organiques sont extraits au chloroforme. Les solutions chloroformiques réunies, lavées à l'eau, au carbonate de sodium, puis à l'eau, sont séchées sur chlorure de calcium. Après élimination des solvants, le vératrole distille sous pression réduite (Rdt : 35 p. 100). Le résidu visqueux de la distillation est versé dans du méthanol, où le tétraméthoxy-3-3'-4-4' biphenyle cristallise. Ce dernier est purifié par recristallisation dans du méthanol où il cristallise en paillettes fondant à $133^{\circ}\text{--}134^{\circ}$ (*).

b) DOUBLE DÉCOMPOSITION ENTRE LE BROMOVÉRATROLE ET SON MAGNÉSIE, EN PRÉSENCE DE CHLORURE DE COBALT ANHYDRE. — Une solution tétrahydrofurannique du magnésien du bromovératrole fraîchement préparée (163 g de bromovératrole pour 330 cm^3 de tétrahydrofuranne anhydre) est ajoutée à une solution agitée de bromovératrole dans du tétrahydrofuranne anhydre, en présence de chlorure de cobalt anhydre

(*) Seer, Ehrenreich indiquent un point de fusion de $130^{\circ}\text{--}132^{\circ}$ (*).

(*) C. SEER et Karl EHRENRICH, *M.*, 1913, **34**, 647.

(bromovératrole : 125 g, Cl_2Co : 8 g, tétrahydrofuranne : 70 cm^3). La réaction est très violente; le mélange réactionnel devient vert, puis noir et entre en ébullition. La vitesse d'addition est telle que l'ébullition du mélange réactionnel ne soit pas trop violente. Après la fin de l'addition, le mélange réactionnel est maintenu à reflux pendant une demi-heure supplémentaire. Après un repos de 15 heures environ, il est décomposé sur de la glace, acidulée par de l'acide acétique. La solution aqueuse est extraite au chloroforme. Les solutions chloroformiques réunies sont traitées de même façon que dans la manipulation précédente.

Après élimination des solvants sous pression ordinaire, le vératrole formé (30 p. 100) et le bromovératrole n'ayant pas réagi (20 p. 100) sont éliminés sous pression réduite. Le résidu visqueux de la distillation est versé dans du méthanol, où le tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle cristallise. Rdt : 40 p. 100 à 50 p. 100.

c) **MAGNÉSIEN DU BROMOVÉRATROLE.** — Le bromovératrole (326 g) en solution dans du tétrahydrofuranne anhydre (490 cm^3) est ajouté à 36 g de magnésium en tournures dans 166 cm^3 de tétrahydrofuranne anhydre à ébullition. Le démarrage de la réaction est catalysé par de l'iode. Lorsque la réaction est bien amorcée, le chauffage est arrêté; la vitesse d'addition de l'halogénure est telle que le mélange réactionnel reste à ébullition. L'addition de l'halogénure terminée, le mélange réactionnel est maintenu à reflux jusqu'à ce que la réaction soit terminée. Rdt : 90 p. 100.

3. ***m*-bromophénol (XLVI)** $\text{C}_6\text{H}_5\text{OBr}$. — Le *m*-aminophénol (XLV) en solution sulfurique (*m*-aminophénol 218 g; eau : 600 cm^3 ; SO_3H_2 concentré : 440 cm^3) est diazoté par une solution aqueuse de nitrite de sodium (330 cm^3 d'une solution aqueuse à 40 g de nitrite pour 100 cm^3 d'eau). La température du mélange réactionnel étant maintenue, par un bain de glace et de sel entre -10° et 0° C.

D'autre part, une solution sulfurique de bromure cuivreux a été préparée d'avance en portant à reflux jusqu'à décoloration le mélange suivant : 250 g de sulfate de cuivre, 720 g de bromure de potassium, 400 g de cuivre.

La solution du sel de diazonium fraîchement préparée est ajoutée *aussi rapidement que possible* à la solution sulfurique agitée de bromure cuivreux, à laquelle on a ajouté 300 cm^3 de benzène, la température du mélange réactionnel étant maintenue à 60° C environ. Durée de l'addition : 30 à 35 minutes. La réaction terminée le mélange réactionnel est immédiatement essoré. Le filtrat recueilli est décanté; la solution aqueuse extraite au benzène. Les solutions benzéniques réunies, lavées à l'eau, au carbonate de sodium dilué, puis à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavages sont séchées sur sulfate de sodium. Après

élimination du solvant, le *m*-bromophénol est distillé sous pression réduite. E_{12} : 112° (*).

Le *m*-bromophénol se présente à la distillation sous forme d'un liquide huileux, ne cristallisant pas spontanément, même maintenu à 0° pendant plusieurs jours. Sa cristallisation a été obtenue en le refroidissant par de l'air liquide, on a ainsi obtenu des cristaux fondant à 33°-34° (**).

4. *m*-métoxybromobenzène (XLVII), C_6H_5OBr . — Il a été préparé en suivant à la lettre la méthode décrite par W. H. Perkin, R. Robinson et J. N. Rây (24).

Le *m*-métoxybromobenzène a été ainsi obtenu avec un rendement de 80 p. 100. E_{11-12} : 95°.

5. *Bromo-1 diméthoxy-3-4 benzène* (XLIII), $C_8H_9O_2Br$. — A une solution acétique de vétratole (vétratole : 376 cm³; CH_3COOH glacial : 400 cm³), agitée et refroidie par un bain de glace et de sel, on ajoute lentement une solution acétique de brome (Br_2 : 100 cm³; CH_3COOH glacial : 300 cm³). Après l'addition, le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une demi-heure, puis abandonné au repos pendant quelques heures et versé dans de l'eau; le bromovétratole se sépare. Il est décanté, lavé à l'eau, au carbonate de sodium dilué, à la soude très diluée, à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage et séché sur chlorure de calcium. Le bromovétratole pur est obtenu par distillation sous pression réduite avec un rendement de 50 p. 100 à 60 p. 100 (**); E_{13-14} : 140°.

6. *Chlorures anhydres*. — a) CHLORURE FERRIQUE ANHYDRE, Cl_3Fe . — Le chlorure ferrique commercial, dit anhydre, étant fortement hydraté, il a été desséché sous un courant de chlore à 159°.

Le chlorure ferrique déshydraté est immédiatement dissous dans de l'éther anhydre et conservé sur chlorure de calcium dans un flacon paraffiné.

Le titre en chlorure ferrique de la solution éthérée est déterminé en

(*) O. Diels (22) indique $E_{12} = 135^{\circ}-146^{\circ}$; Sidgwick et Turner (23) indiquent $E_{12} = 125^{\circ}-127^{\circ}$.

(22) O. DIELS et F. BUNZL, *Ber.*, 1905, **38**, 1495.

(23) N. V. SIDGWICK et S. L. TURNER, *J. Chem. Soc.*, 1922, **121**, 2256.

(**) Fittig et Mager (25) indiquent un point de fusion de 32°-33°.

(24) W. H. PERKIN, R. ROBINSON et J. N. RAY, *J. Chem. Soc.*, 1926, **129**, 945.

(25) R. FITTIG et F. MAGER, *Ber.*, 1875, **8**, 364.

(***) Si l'on utilise du vétratol commercial non purifié par distillation, le rendement en produit monobromé descend à 30 p. 100.

dosant le fer. Pour cela, ce dernier est réduit à l'état de fer ferreux (Fe^{2+}) par un excès de chlorure stanneux ; Fe^{2+} est titré au bichromate de potassium, en présence de diphénylamine sulfonate de baryum ⁽²⁶⁾.

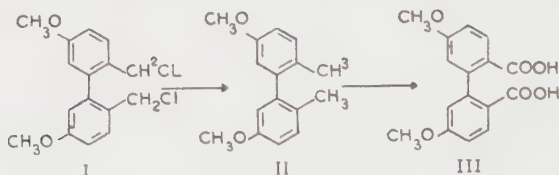
b) CHLORURE DE COBALT ANHYDRE, Cl_2Co . — On a utilisé, après déshydratation, le chlorure de cobalt commercial à $6\text{H}_2\text{O}$.

DEUXIÈME PARTIE

CHLOROMÉTHYLATION DU DIMÉTHOXY-3-3' BIPHÉNYLE ET DU TÉTRAMÉTHOXY-3-4-3'-4' BIPHÉNYLE

CHAPITRE PREMIER

Chlorométhylation du diméthoxy-3-3' biphenyle ;
bis(chlorométhyl)-2-2' diméthoxy-5-5' biphenyle.



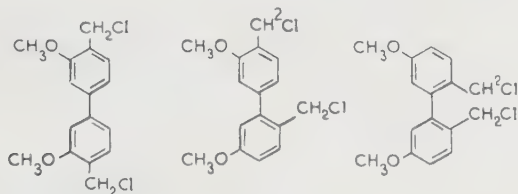
Le *bis* chlorométhyl)-2-2' diméthoxy-5-5' biphenyle (I) a été obtenu avec un rendement de 40 p. 100 par action de l'éther chlorométhylque en gros excès, sur le diméthoxy-3-3' biphenyle, au sein de l'acide acétique glacial. Le *bis*(chlorométhyl)-2-2' diméthoxy-5-5' biphenyle, obtenu par distillation sous pression réduite, se présente sous forme d'un produit visqueux, très légèrement jaune, cristallisant très lentement. Ce produit purifié par recristallisation dans du cyclohexane se présente sous forme de gros prismes fondant à $79^{\circ}\text{--}80^{\circ}$, très solubles à

⁽²⁶⁾ G. CHARLOT et D. BÉZIER, *Méthodes modernes d'analyse quantitative minérale*, 1949, 431.

froid dans l'éther, le benzène; insolubles, à chaud et à froid dans l'éther de pétrole.

Ce composé est très stable lorsqu'il est parfaitement pur; en revanche, toute trace d'acide, d'eau et surtout d'alcalis provoque une résinification très rapide, accompagnée d'un dégagement d'acide chlorhydrique.

Etant donné que, sur le noyau benzénique, les hydrogènes situés en ortho et en para d'un groupement méthoxy sont considérablement mobiles, trois formules apparaissent possibles, *a priori*, pour le dérivé *bis*(chlorométhylé) du diméthoxy-3-3' biphenyle, à savoir :



La constitution du dérivé *bis*(chlorométhylé) obtenu a été admise en se basant sur les faits suivants :

a) La comparaison de son spectre ultra-violet avec ceux du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle et du *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle, d'une part (fig. 1), et avec ceux du diméthoxy-3-3' biphenyle et du diméthyl-2-2' diméthoxy-5-5' biphenyle d'autre part ⁽²⁷⁾ montre que l'on a affaire à un spectre du type correspondant aux biphenyles ortho substitués.

b) L'hydrogénation de l'halogénure par l'hydrure double de lithium et d'aluminium, au sein du tétrahydrofurane à ébullition, conduit à un solide blanc, fondant à 49° après recristallisation dans de l'acide acétique dilué; il semble bien correspondre au diméthyl-2-2' diméthoxy-5-5' biphenyle (II) obtenu par R. Adams et N. Kornblum ⁽²⁰⁾. En effet, oxydé par le permanganate de potassium en solution aqueuse, il donne un acide fondant à 222°-224°, cristallisant en aiguilles incolores dans le méthanol, assez soluble dans l'eau, l'acide acétique dilué, insoluble à chaud et à froid dans le benzène, correspondant bien à l'acide diméthoxy-5'5' diphenique (III) obtenu et décrit par L. F. Fic-

⁽²⁷⁾ M. T. O'SHAUGHNESSY et W. H. RODEBUSCH, *J. Am. Chem. Soc.*, 1940, 62, 2906.

ser (²⁸) et différent de l'acide diméthoxy-3-3' diphenyl-carboxylique-4-4' qui fond à 270° (²⁹).

En revanche, la condensation du bis(chlorométhyl)-2-2' diméthoxy-5-5' biphenyle avec du malonate d'éthyle disodé n'a conduit qu'à des résines

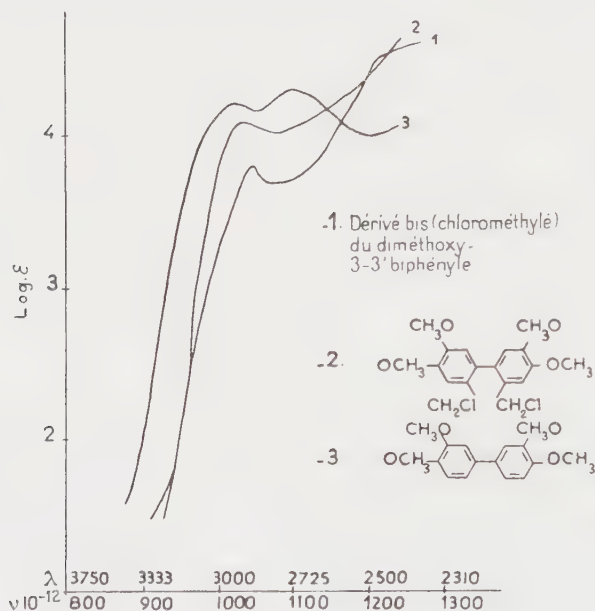


Fig. 1. — Solvant : chloroforme.

et non pas au dérivé du diméthoxy-2-10 dibenzo (a, c) cycloheptadiène attendu.

L'étude cinétique de la réaction de chlorométhylation du diméthoxy-3-3' biphenyle a permis de préciser l'influence sur la réaction :

- a) de la température de la réaction ;
- b) des concentrations relatives des réactifs ;
- c) des concentrations absolues des réactifs.

(²⁸) L. F. FIESER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1929, **51**, 2484.

(²⁹) M. MUDROVIC, *M.*, 1913, **34**, 1420.

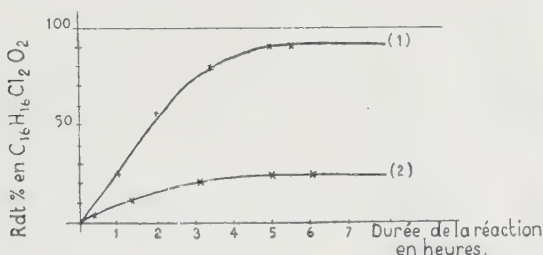


Fig. 2. — Vitesse de chlorométhylation du diméthoxy-3-3' biphenyle en fonction de la température.

Courbe 1 : $t^0 = 50^{\circ}\text{C}$; Courbe 2 : $t^0 = 40^{\circ}\text{C}$; à 30°C , la réaction est pratiquement inexistante.

Concentration de la solution acétique : 0,1 mol de diméthoxy-3-3' biphenyle pour 1 000 cm^3 .

Proportions des réactifs : 7,8 mol de $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$ pour 1 mol de $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$.

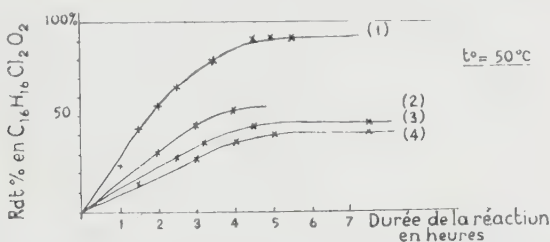


Fig. 3. — Vitesse de chlorométhylation du diméthoxy-3-3' biphenyle en fonction des concentrations relatives des réactifs.

Concentration de la solution acétique : 0,1 mol de diméthoxy-3-3' biphenyle pour 1 000 cm^3 .

Proportions des réactifs :

Courbe 1 : 7,8 mol de $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$ pour 1 mol de $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$.

» 2 : 3,9 mol de $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$ pour 1 mol de $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$.

» 3 : 2,85 mol de $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$ pour 1 mol de $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$.

» 4 : 2 mol de $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$ pour 1 mol de $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$.

La vitesse (*) de chlorométhylation du diméthoxy-3-3' biphenyle est une fonction qui croît très rapidement avec la température (fig. 2) ;

— à une température donnée, la vitesse de chlorométhylation est une fonction croissante de la quantité d'éther chlorométhyle

(*) Nous désignons par *vitesse de réaction* le temps nécessaire pour transformer en dérivé chlorométhylé un taux déterminé de diméthoxy-3-3' biphenyle.

employée par rapport à une quantité donnée de diméthoxy-3-3' biphényle (fig. 3) ;

— à une température donnée, la réaction s'arrête au bout d'un temps déterminé et absolument indépendant des concentrations relatives des réactifs (fig. 3) ;

— à une température donnée, le taux d'éther chlorométhylque ayant réagi à la fin de la réaction, par rapport à la totalité du réactif mis en jeu, est pratiquement constant ; il apparaît indépendant des concentrations relatives des réactifs :

$$\frac{(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}) \text{ ayant réagi}}{(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}) \text{ mis en jeu}} = \text{Cte, à } t^\circ \text{ donnée.}$$

Ainsi, à 50°C, la réaction s'arrête lorsque 30 p. 100 de l'éther chlorométhylque mis en jeu ont réagi, à 40°C, lorsque 20 o/o ont réagi.

En revanche, les concentrations absolues des réactifs sont sans aucune influence sur la réaction de chlorométhylation.

En ce qui concerne l'action de l'acide chlorhydrique gazeux et du formol aqueux sur le diméthoxy-3-3' biphényle, quelles que furent les conditions expérimentales employées, on a toujours abouti, en revanche, à un produit indéfini, fortement chloré, visqueux indistillable.

Conditions expérimentales.

1. *Bis(chlorométhyl)-2-2' diméthoxy-5-5' biphényle* (I), $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Cl}_2$. — Le mélange réactionnel constitué par du diméthoxy-3-3' biphényle (11 g), de l'éther chlorométhylque (43 cm^3) et de l'acide acétique glacial, à 2 p. 1000 d'anhydride acétique (100 cm^3) est maintenu pendant 5 heures, au bain-marie à 50°C. La réaction terminée, il est rapidement refroidi et versé dans de l'eau glacée, agitée. Une pâte visqueuse se forme, elle est immédiatement extraite au benzène. Les solutions benzéniques réunies sont lavées *soigneusement* et *uniquement* à l'eau (tout contact avec une base conduit à une résinification immédiate du composé chlorométhylé), jusqu'à neutralité des eaux de lavage. La solution benzénique est séchée rapidement sur du sulfate de sodium. Le benzène est éliminé par distillation sous pression réduite. Le résidu distillé sous 1 mm de mercure donne :

— du diméthoxy-3-3' biphényle — traces — n'ayant pas réagi ; — un produit résineux, fortement chloré, en queue de distillation ; — le *bis*-(chlorométhyl)-2-2' diméthoxy-5-5' biphényle, avec un rendement de 40 p. 100 ; $E_1 = 180^\circ\text{--}182^\circ$; $I_R = 1,608$.

Il cristallise lentement pour donner, après recristallisation dans du cyclohexane, de gros cristaux prismatiques fondant à 79°-80°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 61,5 ; H, 5,23. — *Calc.* : C, 61,75 ; H, 5,18.

2. **Diméthyl-2-2' diméthoxy-5-5' biphenyle** (II), $C_{16}H_{18}O_2$. — A 55 cm³ de tétrahydrofurane anhydre à ébullition contenant de l'hydrure double de lithium et d'aluminium ($LiAlH_4$: 1 g) mélangé à de l'hydrure de lithium (LiH : 0,9 g) on ajoute une solution tétrahydrofurannique de *bis*(chlorométhyl)-2-2' diméthoxy-5-5' biphenyle (8,6 g pour 250 cm³ de tétrahydrofurane anhydre). Le reflux a été maintenu pendant 2 heures 30 min. Le mélange réactionnel est abandonné 15 heures à température ambiante, puis versé dans de l'eau additionnée d'acide sulfurique, et extrait au benzène. Les solutions benzéniques réunies, lavées à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage, sont séchées sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant par distillation sous pression réduite, le résidu est soumis à la distillation sous une pression de 1 mm de mercure. Le diméthyl-2-2' diméthoxy-5-5' biphenyle, mélangé à une matière résineuse, est recueilli, avec un rendement de 40 p. 100, dans la fraction distillant à 142°-147° (°) le résidu de la distillation comprenant essentiellement le produit *bis*(chlorométhylé) non hydrogéné.

Le diméthyl-2-2' diméthoxy-5-5' biphenyle brut obtenu est purifié par chromatographie sur alumine. On obtient ainsi un produit cristallisant en aiguilles incolores, brillantes qui sont purifiées par recristallisation dans de l'acide acétique aqueux. F_{inst} : 49°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 77,9 ; H, 7,81. — *Calc.* : C, 79,3 ; H, 7,48.

3. **Acide diméthoxy-5-5' biphenyle-carboxylique-2-2'** (III), $C_{16}H_{14}O_6$. — On porte à reflux, sous vigoureuse agitation, une suspension aqueuse de diméthyl-2-2' diméthoxy-5-5' biphenyle (0,5 g de carbure pour 50 cm³ d'eau). On ajoute, par portions de 10 cm³, 150 cm³ d'une solution aqueuse de permanganate de potassium à 2 p. 100. Le mélange réactionnel a été maintenu à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, le bioxyde de manganèse formé ainsi que le permanganate de potassium n'ayant pas réagi sont détruits par addition d'une solution aqueuse de bisulfite de sodium. On acidule légèrement la solution aqueuse par de l'acide chlorhydrique ; un solide blanc résineux précipite. Il est essoré, lavé à l'eau, puis repris par une solution diluée de soude. On répète l'opération précédente. Après filtration et acidification de la solution aqueuse basique, l'acide brut précipite. Il se présente sous forme d'une poudre blanche cristalline fondant à 222°-224°. Rdt : 10 p. 100.

4. **Ether chlorométhylque**, CH_3OCH_2Cl . — Il a été préparé par la méthode employée par G. Vavon et ses collaborateurs (1).

(*) R. Adams et N. Kornblum indiquent un point d'ébullition de 147°-148° sous une pression de 3 mm de mercure (20).

5. **Étude cinétique de la réaction de chlorométhylation.** — Pour suivre les réactions de chlorométhylation, en fonction du temps, on a préparé un certain nombre de tubes scellés contenant des proportions déterminées de diméthoxy-3-3' biphényle, d'éther chlorométhylé et d'acide acétique glacial à 2 p. 1 000 Ac_2O . Les tubes scellés sont maintenus au thermostat à une température déterminée. A des intervalles de temps donnés, on détermine le chlore entré en réaction — par suite, le pourcentage de diméthoxy-3-3' biphényle ayant réagi — en dosant le chlore hydrolysable par la méthode Charpentier-Vollard.

CHAPITRE II

Chlorométhylation du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphényle : *bischlorométhyl-2-2'* tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle.

Nous avons essayé de réaliser, tout d'abord, la chlorométhylation du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphényle en le condensant avec de l'éther chlorométhylé, au sein de l'acide acétique anhydre, de même que nous l'avions réalisée pour le diméthoxy-3-3' biphényle. Cette méthode a donné un mélange très difficilement séparable de *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle (IV) et de son produit d'hydrolyse par l'acide acétique, le tétraméthoxy-2-3-9-10 dihydro-5-7 dibenz (*c*, *e*) oxépinne (V).

Il a paru, cependant, intéressant d'étudier la cinétique de cette réaction en fonction de la température, des concentrations absolues et relatives des réactifs. D'autre part, les courbes tracées mettent en évidence de façon très nette la réaction secondaire d'hydrolyse.

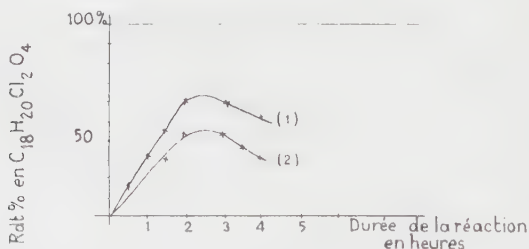


Fig. 4. — Vitesse de chlorométhylation du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphényle en fonction de la température.

Courbe 1 : $t^0 = 50^\circ \text{C}$; Courbe 2 : $t^0 = 40^\circ \text{C}$.

Concentration de la solution acétique : 0,1 mol. de $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_4$ pour 1 000 cm^3 .

Proportions des réactifs : 10,8 mol de $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$ pour 1 mol de $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_4$.

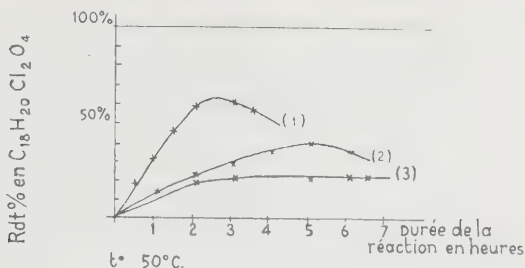


Fig. 5. — Vitesse de chlorométhylation du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle en fonction des concentrations relatives des réactifs.

$t^{\circ} = 50^{\circ} \text{C.}$

Concentration de la solution acétique : 0,1 mol de $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$ pour 1 000 cm^3 .
Proportions relatives des réactifs :

- Courbe 1 : 10,8 mol de $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$ pour 1 mol de $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$.
 » 2 : 5,65 mol de $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$ pour 1 mol de $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$.
 » 3 : 2,8 mol de $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$ pour 1 mol de $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$.

L'examen des deux figures montre que :

1^o la vitesse de chlorométhylation du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle est une fonction croissante de la température (fig. 4);

2^o à une température donnée la vitesse de chlorométhylation du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle est une fonction croissante de la quantité d'éther chlorométhylé employée, par rapport à une quantité donnée d'hydrocarbure (fig. 5), mais également

3^o la vitesse d'hydrolyse du dérivé *bis*(chlorométhylé) formé est une fonction croissante de la température (fig. 4);

4^o à une température donnée, la vitesse d'hydrolyse du dérivé *bis*(chlorométhylé) formé est une fonction croissante des concentrations relatives des réactifs (fig. 5).

Ainsi il apparaît nettement que, quelles que soient les conditions employées, il est impossible d'obtenir, par condensation du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle et de l'éther chlorométhylé, au sein de l'acide acétique anhydre, le dérivé *bis*(chlorométhylé) avec un bon rendement.

En revanche, il a été possible de réaliser la chlorométhylation du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle avec un bon rendement (80 p. 100) par action de l'acide chlorhydrique gazeux sec sur un mélange de formol aqueux et de tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle, en solution dans du dioxanne anhydre. Le produit brut obtenu (*) est déjà très pur. Le produit parfaitement pur, $F_{\text{inst}} : 161^{\circ}$, est obtenu par recristallisation dans du benzène. Il se présente alors sous forme d'aiguilles prismati-

(*) Dans toutes les réactions ultérieures le produit chlorométhylé a été utilisé brut, purifié par lavage à l'éther, $F = 152^{\circ}\text{-}153^{\circ}$.

ques brillantes, incolores. Lorsqu'il est parfaitement pur, le *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle est très stable et se conserve sans aucune altération. En revanche, toute trace d'impureté, en particulier les acides, l'eau, les alcalis provoquent une très rapide décomposition du produit — avec dégagement d'acide chlorhydrique — déjà à température ambiante. Sa constitution est vérifiée par les faits suivants :

1° Il se condense sur le malonate d'éthyle disodé pour donner le diester éthylique de l'acide tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène-dicarboxylique-6-6 (XXII).

2° Par action des alcalis ou des acides, en particulier de l'acide acétique aqueux à ébullition, il donne l'époxyde (V) du *bis*(méthylol)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle qui se présente sous forme de paillettes brillantes, fondant à 256°.

La forte mobilité des chlores du *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle laisse entrevoir que l'on a affaire à un composé fortement réactif, permettant des synthèses intéressantes.

Il est intéressant de comparer avec le spectre ultra-violet du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphényle ceux obtenus pour le *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle, ainsi que celui de son dérivé d'hydrogénation, le diméthyl-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle.

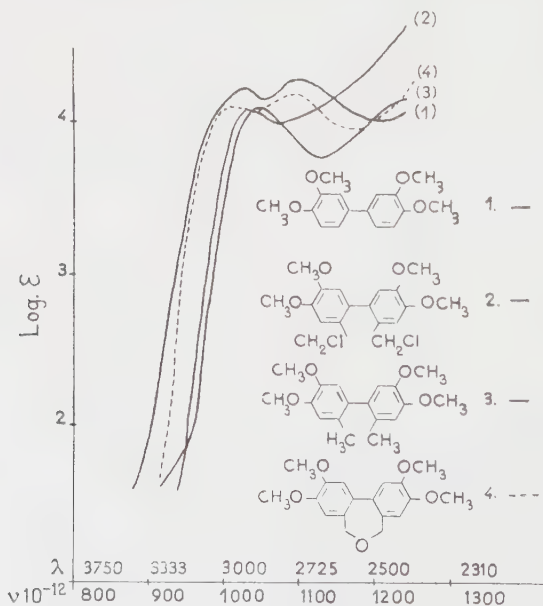


Fig. 6. — Solvant : chloroforme.

Il apparaît sur ces courbes que l'introduction, dans la molécule du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle de groupements (chlorométhylés) en ortho-ortho', et encore plus de groupements méthylés en ortho-ortho', conduit à une diminution marquée de l'absorption due au noyau biphenylique, diminution qui serait due à un empêchement de la libre rotation du noyau biphenyle. Ce résultat se trouve absolument en accord avec celui obtenu par M. T. O'Shaughnessy et W. H. Rodebush (²⁷) à propos des absorptions ultra-violettes respectives du diméthoxy-3-3' biphenyle et du diméthyl-2-2' diméthoxy-5-5' biphenyle.

Il est également intéressant de comparer la courbe d'absorption ultra-violette du tétraméthoxy-2-3-9-10 dihydro-5-7 dibenz (*c, e*) oxépinne à celle du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle et à celle du *bis*-(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle.

Il apparaît que l'absorption ultra-violette de l'oxépinne s'apparente, de façon curieuse, à celle du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle, où la libre rotation est possible, et non pas à celle du *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle, pour lequel, comme pour l'oxépinne, la présence de substituants en ortho inhibe la libre rotation du noyau biphenylique et, dans lesquels les noyaux benzéniques ne peuvent plus être coplanaires.

Ce résultat curieux est absolument en accord avec celui obtenu par G. H. Bearen et collaborateurs (³¹), concernant les spectres ultra-violets respectifs du biphenyle, du dihydro-5-7 dibenz (*c, e*) oxépinne et du diméthoxy-1-11 dihydro-5-7 dibenz (*c, e*) oxépinne. Les résultats que nous avons obtenus constituent donc une preuve supplémentaire à l'appui du fait que le spectre type du biphenyle n'est pas une preuve évidente d'une configuration coplaire des deux noyaux benzéniques.

Partie expérimentale.

1. *Bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle (IV), $C_{18}H_{20}O_4Cl_2$. — Le tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle (13,2 g) est mis en solution dans du dioxanne pur anhydre (300 cm³). On sature le mélange réactionnel agité par un courant rapide de gaz chlorhydrique sec. On refroidit le mélange réactionnel par un bain de glace. Durée de la saturation 4 heures. A ce stade on ajoute 22 cm³ de formol aqueux à 30 p. 100. On maintient le bain de glace pendant une demi-heure supplémentaire puis il est enlevé et l'agitation, à température ambiante est maintenue pendant un certain temps. Le ballon réactionnel bien bouché est abandonné une nuit à température ambiante. Il est versé ensuite sur de l'eau glacée agitée. Le produit chlorométhylé précipite sous forme d'une matière résineuse; il est extrait *immédiatement* au

(³¹) G. H. BEAREN, D. M. HALL, M. S. LESSLIE et E. E. TURNER, *J. Chem. Soc.*, 1952, 855.

benzène. Les solutions benzéniques réunies sont lavées soigneusement, mais *uniquement* à l'eau, jusqu'à neutralité des eaux de lavage, puis elles sont séchées rapidement sur du sulfate de sodium anhydre. La presque totalité du benzène est éliminée par distillation sous pression réduite. Par évaporation lente, le *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle (IV) cristallise sous forme d'aiguilles prismatiques blanches, accompagnées de traces de résines jaunâtres que l'on élimine en le lavant à l'éther. Rdt : 80 p. 100. Le produit brut ainsi obtenu est déjà très pur. F : 152°-153°.

Anal. Tr. p. 100 : C, 59,0 ; H, 5,8 ; Cl, 18,5. — Calc. : C, 58,2 ; H, 5,43 ; Cl, 19,10.

Le dérivé chlorométhylé est obtenu pur par plusieurs recristallisations dans du benzène. F : 161°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 58,5 ; H, 5,4. — Calc. : 58,22 ; H, 5,43.

2. **Tétraméthoxy-2-3-9-10 dihydro-5-7 dibenz (c, e) oxépinne (V)**, $C_{18}H_{20}O_5$. — Le *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle (11 g), en solution dans de l'acide acétique aqueux (acide acétique cristallisable : 140 cm³ ; H₂O, 30 cm³) est porté à reflux pendant 2 heures. Au refroidissement du mélange réactionnel, l'époxyde (V) précipite sous forme de belles paillettes incolores, brillantes. Rdt : 70 p. 100. Il est purifié par recristallisation dans du benzène. F : 256°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 68,6 ; H, 6,4. — Calc. : C, 68,33 ; H, 6,37.

3. **Étude cinétique de la réaction.** — Elle a été menée de façon identique à celle décrite pour la chlorométhylation du diméthoxy-3-3' biphenyle.

TROISIÈME PARTIE

SYNTHÈSES RÉALISÉES À PARTIR DU *bis*(CHLOROMÉTHYL)-2-2' TÉTRAMÉTHOXY-4-5-4'-5' BIPHÉNYLE

Les synthèses réalisées à partir du *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle peuvent être classées en deux groupes.

I. Les synthèses classiques mettant en jeu uniquement la mobilité des chlores des groupements chlorométhylés, synthèses de tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyles substitués en 2-2'.

II. Les synthèses particulières mettant en jeu la structure même du *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle, à savoir, la position ortho-ortho' des groupements chlorométhylés.

Ont été ainsi préparés :

a) par édification d'un cycle supplémentaire à six atomes de carbone dans la molécule initiale, le tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène et dérivés ;

b) par édification d'un cycle supplémentaire à sept atomes de carbone dans la molécule initiale :

la tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiénone-6 et dérivés ;

le tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène et dérivés, en particulier :

le N-N-diméthylamino-6 tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène,

le tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiényl-6 carbamate d'éthyle, isomères ou dérivés de produits cytostatiques connus.

CHAPITRE PREMIER

Réactions classiques.

Dérivés de substitution

du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle.

On a classé parmi les réactions classiques celles qui avaient été déjà étudiées sur les dérivés chlorométhylés du noyau benzénique et qui ont donné les résultats escomptés. Ainsi :

1^o *l'hydrogénation* a donné, comme attendu, le diméthyl-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle (VI). Le rendement en produit hydrogéné est de 80 p. 100 lorsqu'on utilise l'hydrure double de lithium et d'aluminium mélangé à de l'hydrure de lithium, en solution dans du tétrahydrofurane anhydre à ébullition (*) ; en revanche, il devient très faible lorsqu'on opère par l'hydrogène moléculaire en solution dans de l'éthanol à 95°, en présence de nickel de Raney, à température et pression ordinaires, le produit d'hydrogénation étant accompagné alors d'une quantité non négligeable du di(éther-oxyde) éthylique du bis-(méthylol)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle (IX). Le dérivé dihydrogéné se présente, pur recristallisation dans du méthanol, sous forme d'aiguilles prismatiques fondant à 117° ;

2^o *l'hexaméthylène tétramine (Réaction de Sommelet)* s'additionne sur le bis(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle, à

(*) Le tétrahydrofurane s'est avéré un excellent solvant réactionnel ⁽³²⁾ ⁽³³⁾.

⁽³²⁾ A. E. FINHOLT, A. C. J. BOND et M. I. SCHLESINGER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 1199.

⁽³³⁾ J. E. JOHNSON, R. H. BLIZZARD et H. W. CARHART, *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 3664.

froid, en solution dans le chloroforme anhydre, pour donner le sel hexaminium correspondant. Cependant, ce dernier ne s'hydrolyse sous l'action de l'acide acétique aqueux que pour donner des traces de produit carbonylé, correspondant au *bis*(méthylal)-2-2'tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle (VII) (*);

3° les condensations avec de l'acétate d'argent, l'éthylate de sodium conduisent, comme attendu, respectivement, avec un faible rendement — 15 p. 100 — au diester acétique (VIII), avec un très bon rendement, au di(éther-oxyde) éthylique (IX) du *bis*(méthylol)-2-2'tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle. La condensation effectuée en utilisant l'acétate de sodium n'a donné, aussi bien à chaud qu'à froid, que des résines.

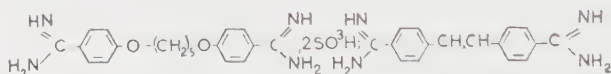
Le diol lui-même, en revanche, n'a pu être obtenu par hydrolyse directe de ses esters chlorhydriques ou acétiques. En effet, elle conduit au tétraméthoxy-2-3-9-10 dihydro-5-7 dibenz (*c, e*) oxépinne (V);

4° le cyanure de potassium se condense sur le dérivé *bis*(chlorométhylé) pour donner avec un bon rendement, le *bis*(cyanométhyl)-2-2'tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle (X), qui se présente sous forme de paillettes blanches, fondant à 145°.

Ce dernier conduit par hydrolyse acide, tout à fait normalement au diamide correspondant (XI). Celui-ci n'a pu être hydrolysé en diacide.

En revanche, le dinitrile sous l'action des alcalis se cyclise suivant la réaction de Ziegler en donnant le tétraméthoxy-2-3-9-10 cyano-5 imino-6 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène (XII) (**), insoluble à froid dans l'éthanol et fondant à 242°.

Enfin, connaissant l'action bactéricide de certaines diamidines, telles que ^(36, 37):



(*) Le faible rendement en composé carbonylé n'est point surprenant; en effet, il a été impossible de préparer les aldéhydes à partir de composés (halogénométhylés) en ortho ⁽³¹⁾ ainsi qu'à partir du *bis*(bromométhyl)-2-2' biphényle ⁽³⁵⁾.

⁽³⁴⁾ J. H. WOOD, C. C. TUNG, M. A. PERRY et R. E. GIBSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 2992.

⁽³⁵⁾ S. J. ANGYAL, P. J. MORRIS, J. R. TETAZ et J. G. WILSON, *J. Chem. Soc.*, 1950, 2141.

(**) Une cyclisation interne analogue, suivant la réaction de Ziegler, a été étudiée à propos du *bis*(cyanométhyl)-2-2' biphényle par J. Kenner et F. G. Turner ⁽³⁸⁾.

⁽³⁶⁾ J. N. ASHLEY, H. J. BARBER, A. J. EWINS, G. NEWBERRY et A. D. H. SELF, *J. Chem. Soc.*, 1949, 163.

⁽³⁷⁾ F. J. BAUDELIN et J. V. TUSCHOFF, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 4271.

⁽³⁸⁾ J. KENNER et F. G. TURNER, *J. Chem. Soc.*, 1911, **99**, 2110.

en vue de préparer la diamidine correspondant au *bis*(cyanométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle on a cherché à obtenir l'imino-éther correspondant. L'action de l'éthanol absolu, saturé de gaz chlorhydrique sec, à froid, sur le dinitrile s'est soldée par un échec, le dinitrile est resté inaltéré.

Par action du cuivre, du zinc ou du sodium sur le *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle il nous a été impossible d'obtenir un produit défini et en particulier le tétraméthoxy-2-3-6-7 dihydro-9-10 phénanthrène; de même, quelles que furent les conditions employées, le magnésium est resté sans action sur le composé chlorométhylé.

L'oxydation du *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle par le permanganate de potassium en solution aqueuse, en présence de carbonate de sodium, ainsi que l'oxydation par le nitrate de cuivre, en milieu nitrique dilué (méthode de Lauth-Grimaux) conduisent au tétraméthoxy-2-3-9-10 dihydro-5-7 dibenz (c, e) oxépinne (V).

Ce résultat n'a rien de surprenant; en effet, on a vu que le dérivé chlorométhylé est extrêmement instable à une solution aqueuse, acide ou basique, qui provoque son hydrolyse avec déshydratation simultanée en époxyde du *bis*(méthylol)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle.

Partie expérimentale.

1. *Diméthyl-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle* (VI), $C_{18}H_{22}O_4$. — A 10 cm³ de tétrahydrofurane bouillant, contenant de l'hydrure double de lithium et d'aluminium ($LiAlH_4$: 0,20 g), mélangés à de l'hydrure de lithium (LiH : 0,20 g) on ajoute une solution tétrahydrofurannique de *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle (1,9 g pour 50 cm³ de tétrahydrofurane anhydre). La vitesse d'addition est telle que le tétrahydrofurane reste à ébullition. Après l'addition, le mélange réactionnel est maintenu à reflux, au bain-marie, pendant 3 heures. Après refroidissement, il est versé dans de l'eau glacée, acidulée par de l'acide sulfurique. Après décomposition des hydrures, la solution aqueuse est extraite au chloroforme. Les solutions chloroformiques réunies, lavées à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage, sont séchées sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant, le produit brut cristallise souillé d'une matière résineuse.

Par recristallisation dans du méthanol le diméthyl-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle se présente sous forme d'aiguilles blanches prismatiques. Rdt: 80 p. 100. F: 117°.

Anal.: Tr. p. 100: C, 71,6; H, 7,45. — Calc.: C, 71,5; H, 7,33.

2. **Réaction de Sommelet.** — (a) CONDENSATION AVEC L'HEXAMÉTHYLÈNE TÉTRAMINE. — Une solution du dérivé *bis*(chlorométhylé) (1,24 g) dans du chloroforme anhydre est ajoutée à une solution d'hexaméthylène tétramine (1 g) dans du chloroforme pur, anhydre (11 cm³). Le mélange réactionnel soigneusement bouché est abandonné pendant plusieurs jours à température ambiante. Le sel hexaminium précipite sous forme de belles aiguilles blanches. Elles sont essorées et lavées à l'éther. Rdt : 80 p. 100. Elles se décomposent sans fondre vers 220° C.

b) HYDROLYSE DU SEL HEXAMINIUM OBTENU. — Le sel hexaminium (0,5 g) est porté à reflux pendant 1 heure avec 5 cm³ d'acide acétique aqueux (une partie d'acide pour une partie d'eau, en volumes). Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau ; la solution aqueuse est extraite au chloroforme ; les solutions chloroformiques réunies, lavées soigneusement sont séchées sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant, il reste quelques centigrammes d'un produit solide, fondant vers 200° (C₁₈H₁₈O₆ (VII), F : 215°) et donnant un précipité rouge brique avec la dinitrophénylhydrazine ; on en conclut à la présence de l'aldéhyde qui n'a pu être isolé à l'état pur.

3. **Diester acétique du *bis*(méthylol)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle** (VIII), C₂₂H₂₀O₈. — A une solution de *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle (1,7 g) dans de l'acide acétique cristallisable (50 cm³) on a ajouté à température ordinaire, 1,8 g d'acétate d'argent pur. La réaction est instantanée. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant un quart d'heure supplémentaire, puis versé dans de l'eau et extrait au benzène. Les solutions benzéniques réunies sont séchées rapidement sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant, il reste un produit visqueux qui cristallise très lentement et partiellement. Le diester acétique du *bis*(méthylol)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle, purifié par recristallisation dans du méthanol, donne des prismes incolores. Rdt : 15 p. 100. F : 99°-100°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 63,0 ; H, 6,4. — Calc. : C, 63,14 ; H, 6,26.

4. **Di(éther-oxyde)-éthylique du *bis*(méthylol)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle** (IX), C₂₂H₂₀O₆. — 1 g de *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle est ajouté au mélange refroidi de 0,2 g de sodium dans 50 cm³ d'éthanol anhydre. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant plusieurs heures, puis versé dans de l'eau. Il s'y forme un précipité floconneux qui est essoré. Il est constitué par un mélange du di(éther-oxyde) éthylique et de l'époxyde du *bis*(méthylol)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle. Les produits sont séparés en reprenant le produit de la réaction par de l'éther ; l'éther-oxyde éthylique y est très soluble, tandis que l'époxyde ne l'est pratiquement pas. Le di(éther-oxyde) éthylique du *bis*(méthylol)-2-2' tétra-

méthoxy-4-5-4'-5' biphenyle est obtenu cristallisé (avec une molécule d'éther) en houppes d'aiguilles blanches par évaporation du solvant. Rdt : 70-80 p. 100. F : 74°-75°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 67,5 ; H, 8,5. — Calc. : C, 67,21 ; H, 8,67.

5. *Bis(cyanométhyl)-2-2 tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle* (X), $C_{20}H_{20}O_4N_2$. — Le *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle (4,0 g), en solution dans de l'acétone (160 cm³), est ajouté goutte à goutte à une solution bouillante hydroalcoolique de cyanure de potassium (KCN : 1,7 g ; éthanol à 95° : 10 cm³ ; H₂O : 4 cm³). L'addition terminée, le mélange réactionnel est maintenu à reflux. Durée totale du reflux : 2 heures. La réaction terminée, le solvant réactionnel est réduit au quart de son volume initial par distillation. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau agitée. Le nitrile brut précipite. F : 140°. Rdt : 90 p. 100. Le *bis*(cyanométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle est purifié par recristallisation dans de l'éthanol. Rdt : 60 p. 100. F : 145°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 68,2 ; H, 5,85. — Calc. : C, 68,16 ; H, 5,72.

6. *Diamide* (XI), $C_{20}H_{22}O_6N_2$. — Une suspension du dinitrile (0,95 g) dans de l'acide acétique anhydre (10 cm³) est saturée à 0° par un rapide courant de gaz chlorhydrique sec. Le mélange réactionnel est abandonné à 10° C pendant une semaine. Le solide est devenu translucide et s'est pris en masse. Les cristaux essorés sont redissous dans un petit peu d'eau qui est rendue basique par de l'ammoniaque. L'amide ne précipite pas. La solution aqueuse est extraite au chloroforme. Les solutions chloroformiques réunies sont lavées jusqu'à neutralité des eaux de lavage, séchées rapidement sur sulfate de sodium. Après élimination du chloroforme, l'amide cristallise en longues aiguilles soyeuses. Elle est purifiée par recristallisation dans du méthanol, houppes d'aiguilles blanches. Rdt : 60 p. 100. F : 237°-238°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 61,8 ; H, 6,35. — Calc. : C, 61,84 ; H, 6,23.

7. *Tétraméthoxy-2-3-9-10 cyano-5 imino-6 dibenzo* (*a*, *c*), *cycloheptadiène* (XII), $C_{20}H_{20}O_4N_2$. — *a*) Le mélange réactionnel constitué par le dinitrile (0,55 g), de la potasse en pastilles (1 g), de l'éthanol à 95° (3 cm³) et de l'eau (1 cm³) est porté à reflux pendant 4 heures. Il y a formation d'un précipité cristallin jaune. Le dégagement d'ammoniac est très faible. Après refroidissement du mélange réactionnel, le solide est essoré. Rdt : 85 p. 100.

La cétimine obtenue est purifiée par recristallisation dans de l'éthanol à 95°. F : 242°.

b) Une solution de dinitrile (1 g) dans de l'éthanol absolu (15 cm³) — contenant une trace d'éthylate de sodium — est portée à reflux pendant 1 heure. Un dépôt cristallin se forme déjà au bout d'un quart d'heure de reflux. Après refroidissement, le mélange réactionnel est essoré. Le tétraméthoxy-2-3-9-10 cyano-5 imino-6 dibenz (*a, c*) cycloheptadiène est obtenu avec un rendement pratiquement quantitatif. F : 242°.

CHAPITRE II

Étude des produits d'oxydation du tétraméthoxy-2-3-9-10 dihydro-5-7 dibenz (*c, e*) oxépinne.

Le tétraméthoxy-2-3-9-10 dihydro-5-7 dibenz (*c, e*) oxépinne (V), stable à une solution aqueuse de permanganate de potassium à ébullition, additionnée de carbonate de sodium, se comporte d'une façon particulière à l'oxydation acétochromique en donnant, suivant les conditions de la réaction, soit le *bis*(méthylal)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle (VII), soit la tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène-quinone-9-10 (XIII), soit un mélange des deux.

Le *bis*(méthylal)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle donne par hydrogénation le *bis*(méthylol)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle (XIV).

En ce qui concerne le *bis*(méthylal)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle (VII), il est obtenu, avec un rendement de 60 p. 100, par action du bichromate de potassium sur l'époxyde (V), en solution dans de l'acide acétique dilué à ébullition. L'aldéhyde ainsi obtenu donne une dioxime, et une *bis*(phénylhydrazone).

L'aldéhyde obtenu présente la propriété inattendue d'être réfractaire à l'oxydation. Ainsi :

a) le *permanganate de potassium*, en solution aqueuse en présence de carbonate de potassium, ne l'attaque pas ;

b) le *nitrate d'argent*, en suspension dans un mélange d'éthanol et d'eau, en présence de baryte ⁽³⁹⁾ est resté inopérant ;

c) l'eau oxygénée à 110 volumes, en milieu basique, n'a point donné de produit bien défini ;

d) en revanche, le *bichromate de sodium*, en milieu acétique glacial, à ébullition, conduit de façon inattendue, avec un rendement de 30 p. 100, à la tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène quinone-9-10 (XIII).

⁽³⁹⁾ M. DELÉPINE et P. BONNET, *Bull. Soc. Chim.*, 1909 [4], 5, 879.

De même le *bis*(méthylal)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle ne subit pas certaines réactions communes aux aldéhydes. Ainsi :

a) sous l'influence de la potasse aqueuse il ne donne point lieu à la réaction de Cannizzaro ;

b) par action du cyanure de potassium, il ne donne point naissance à la benzoïne correspondante.

Cette inhibition vis-à-vis de l'action du cyanure de potassium est due à la présence des radicaux méthoxy. Un phénomène analogue s'observe avec l'aldéhyde véralgique qui ne fournit la benzoïne correspondante qu'avec un très faible rendement.

Si les réactions citées précédemment se sont avérées négatives, en revanche, une réaction importante, qui se trouve au point de départ de la synthèse du tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène, a donné un résultat positif, à savoir, la réduction du *bis*(méthylal)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle, réalisée par l'hydruure double de lithium et d'aluminium, mélangé à de l'hydruure de lithium, en solution dans du tétrahydrofurane à ébullition ; elle conduit avec un bon rendement, 70 p. 100, au diol correspondant (XIV). Ce glycol cristallise avec une demi-molécule d'eau et donne des cristaux fondant à 128° (*). La demi-molécule d'eau est conservée à la recristallisation dans du benzène, du toluène. La formule du glycol est vérifiée par : a) l'action de l'anhydride acétique qui conduit au diester acétique du *bis* méthylol)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle ;

b) l'acide sulfurique dilué, à chaud, conduit à la tétraméthoxy-2-3-9-10 dihydro-5-7 dibenz (c, e) oxépinne.

Le produit obtenu est très soluble à froid dans le méthanol, l'éthanol, le chloroforme ; il est peu soluble à froid dans le benzène, le toluène, le xylène, beaucoup plus à chaud.

Le diol a été obtenu anhydre par fusion à 130°, opération délicate, car il se déshydrate très facilement plus loin en époxyde correspondant. Il fond anhydre à 137°.

En ce qui concerne la tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène quinone-9-10 (XIII) (**), elle est obtenue en oxydant l'époxyde par un gros excès de bichromate (10 parties de bichromate de sodium pour 1 partie d'époxyde) en solution dans de l'acide acétique cristallisable, à ébullition. Après divers traitements et recristallisation dans de l'anisole, elle est obtenue pure, avec un rendement de 30 p. 100, sous forme de lon-

(*) Le diol hydraté a été utilisé pour toutes les synthèses ultérieures.

(**) La tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène-quinone-9-10 obtenue est, très vraisemblablement, la même que celle qui a été préparée par K. Brass et R. Stroebel (F = 258°) ⁽¹⁾, ainsi que par A. Olivério ⁽²⁾.

⁽¹⁾ K. BRASS et R. STROEBEL, *Ber.*, 1930, **63**, 2617.

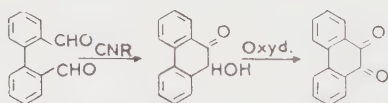
⁽²⁾ A. OLIVÉRIO, *Rend. Seminar facolta sci. univ. Cagliari*, 1934, **4**, 126-129 ; d'après C. A., 1937, **31**, 4976°.

gues aiguilles brun rouge, soyeuses, fondant à 262°. La quinone obtenue est pratiquement insoluble à froid et à chaud dans tous les solvants usuels.

La structure *o*-quinonique du produit a été vérifiée, d'une part, par l'action de l'*o*-phénylène diamine qui conduit à la quinoxaline correspondante (en revanche il a été impossible d'obtenir l'oxime et la phénylhydrazone), d'autre part, par le spectre infra-rouge qui possède une bande caractéristique à 1 662 cm^{-1} ⁽⁴⁰⁾.

Comme nous l'avons signalé, la tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène quinone-9-10 résulte de l'oxydation du dialdéhyde biphenylique formé dans un premier stade par l'action du bichromate de sodium en solution acétique sur l'époxyde.

Cette cyclisation par oxydation en milieu acide est inattendue et son mécanisme est différent de celui de la réaction mise en œuvre par Mayer ⁽⁴³⁾ pour effectuer la synthèse de la phénanthrène quinone à partir du dialdéhyde *o-o'*-biphenylique. Cet auteur réalise d'abord une benzoïnation intramoléculaire ; le cétoïl dihydrophénantrénique qui prend naissance est ensuite oxydé en quinone.



Or, comme nous l'avons vu, le *bis*(méthylal)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle ne subit pas de réaction de benzoïnation (*).

Partie expérimentale.

1. *Bis*(méthylal)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle (VII), $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6$. — L'éther-oxyde (V) (4,60 g), en solution dans de l'acide acétique dilué (H_2O : 30 cm^3 ; CH_3COOH glacial : 280 cm^3) est porté à reflux pendant 3 heures avec du bichromate de potassium (4 g). Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans une grande quantité d'eau, l'aldéhyde précipite. L'aldéhyde est purifié par recristallisation dans du

⁽⁴⁰⁾ M. L. JOSIEN et N. FUSON, *Bull. Soc. Chim.* 1952, 389.

(*) Dans la littérature, on signale le réarrangement d'un dihydro-5-7 dibenz (*c, e*) oxépinne en dérivé du phénanthrène, à savoir, le réarrangement du dihydro-5-7 dibenz (*c, e*) oxépinne en dihydro-9-10 phénanthrol-9, par action de l'amidure de potassium, au sein de l'ammoniac liquide, donc, cette fois, en milieu basique ⁽⁴¹⁾.

⁽⁴²⁾ Fritz MAYER, *Ber.*, 1912, 45, 1105.

⁽⁴³⁾ A. J. WEINHEIMER, S. W. KANTER et Ch. R. HAUSER, *J. Org. Chem.*, 1953, 18, 801.

xyène. Rdt : 60 o/o. Les cristaux sont très légèrement jaunes quand il est pur. F : 215°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 65,3, 65,6; H, 5,75, 5,70. — *Calc.* : C, 65,44; H, 5,49.

a) DIOXIME : $C_{18}H_{20}O_6N_2$. — L'aldéhyde (0,20 g) en solution dans de l'éthanol à 95° (60 cm³) est porté à reflux pendant 10 heures avec une solution aqueuse de chlorhydrate d'hydroxylamine (1 gr. de chlorhydrate pour 100 cm³ d'eau contenant du bicarbonate de sodium). L'oxime est purifiée par recristallisation dans du méthanol; aiguilles incolores. F_{inst} : 295°-296°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 60,0; H, 5,9. — *Calc.* : C, 60,0; H, 5,6.

b) Bis(PHÉNYLHYDRAZONE) : $C_{30}H_{30}O_4N_4$. — Une solution de dialdéhyde dans un mélange d'éthanol à 95° et d'acide acétique (2 parts d'alcool pour 1 part d'acide) est additionnée de phénylhydrazine (excès). Le mélange réactionnel est maintenu pendant une demi-heure au bain-marie à ébullition. De longues aiguilles rose pâle de phénylhydrazone précipitent au refroidissement. Elles sont essorées, lavées à l'éthanol, à l'éther. F_{inst} : 263°-264°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 70,1; H, 5,65. — *Calc.* : C, 70,56; H, 5,92.

2. **Tétraméthoxy-2 3 6-7 phénanthrène-quinone-9-10** (XIII), $C_{18}H_{16}O_6$. — Un mélange d'époxyde (V) (3 g), de bichromate de sodium (30 g) et d'acide acétique glacial (100 cm³) est porté à doux reflux pendant 1 heure. Au cours de la réaction, il se forme très rapidement un produit brun insoluble. Après refroidissement, le mélange réactionnel est additionné d'eau, le solide essoré. La quinone brute se présente ainsi sous forme d'un solide brun soyeux, à éclat métallique. A fin de purification, elle est agitée avec un mélange de chloroforme et d'eau — en quantités nécessaires — jusqu'à ce que toute la matière organique soit passée dans la phase chloroformique, qui est alors rouge foncé. La phase organique est décantée, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. La quinone ainsi obtenue renferme une molécule d'eau de cristallisation. F : 262°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 62,9; H, 5,3. — *Calc.* : C, 62,4; H, 5,24.

L'échantillon analytique a été obtenu par chromatographie sur alumine (éluant chloroforme). La quinone anhydre est obtenue par recristallisation de la quinone hydratée dans de l'anisole. Longues aiguilles soyeuses, rouge très foncé. F : 262°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 65,7; H, 4,9. — *Calc.* : C, 65,84; H, 4,91.

a) QUINOXALINE : $C_{24}H_{20}O_4N_2$. — Une solution d'o-phénylène-diamine dans de l'acide acétique glacial est ajoutée à une solution bouil-

lante de tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène quinone-9-10 dans de l'acide acétique glacial. Le mélange réactionnel est maintenu au bain-marie à ébullition pendant quelques minutes. De longues aiguilles soyeuses, jaune d'or de quinoxaline précipitent au refroidissement de la solution acétique. La quinoxaline est purifiée par recristallisation dans de l'acide acétique. F : 276°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 71,1 ; H, 5,1 ; N, 7,1. — *Calc.* : C, 71,98 ; H, 5,03 ; N, 7,0.

3. *Bis(méthylol)-2-2 tétraméthoxy-4-5 4'-5' biphenyle* (XI), $C_{17}H_{12}O_8$. — A 20 cm³ de tétrahydrofuranne anhydre, contenant de l'hydrure double de lithium et d'aluminium (0,4 g), mélangé à de l'hydrure de lithium (0,4 g) portés à ébullition, on ajoute, en agitant, une solution de dialdéhyde (1 g) dans du tétrahydrofuranne anhydre (170 cm³). Le mélange réactionnel est maintenu à doux reflux, au bain-marie pendant 2 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau glacée, acidulée par de l'acide sulfurique ; la solution aqueuse est extraite au chloroforme. Les solutions chloroformiques réunies, lavées à l'eau, sont séchées sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant, le diol brut cristallise. Il est purifié par recristallisation dans du toluène d'où il cristallise avec une demi-molécule d'eau. F : 128°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 62,9 ; H, 7,16. — *Calc.* : C, 62,9 ; H, 7,0.

Chauffé avec précaution à 129°, le diol précédent recristallise anhydre. F : 136°-137°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 64,5 ; H, 6,7. — *Calc.* : C, 64,65 ; H, 6,63.

Ce diol est très soluble à froid, dans l'éthanol, le méthanol, très soluble à chaud dans le benzène, le toluène, beaucoup moins à froid.

a) DIESTER ACÉTIQUE DU *bis(méthylol)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle* (VIII) : $C_{22}H_{26}O_8$. — On porte à ébullition pendant 5 minutes un mélange d'anhydride acétique et de *bis(méthylol)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle*, en solution dans de la pyridine anhydre. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé sur de la glace. La solution aqueuse, acidulée par de l'acide chlorhydrique, est extraite au benzène. Les solutions benzéniques réunies sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant le diester acétique cristallise. Il est purifié par recristallisation dans du méthanol. F : 99°-100°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 63,3 ; H, 6,3. — *Calc.* : C, 63,15 ; H, 6,26.

CHAPITRE III

Synthèse de dérivés phénanthréniques.

Nous avons cherché à obtenir le tétraméthoxy 2-3-6-7 dihydro-9-10 phénanthrène directement à partir du *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle. Tous ces essais se sont soldés par des échecs ; en effet, comme nous l'avons vu (chapitre premier) le dérivé *bis*(chlorométhylé) par action du sodium, du cuivre, du zinc n'a conduit qu'à des résines ; le magnésium est resté absolument sans action sur ce dérivé.

Le phényllithium n'a donné que des traces de tétraméthoxy-2-3-6-7 dihydro-9-10 phénanthrène, la majeure partie du produit de la réaction étant constituée par un solide blanc mal défini. Ce résultat était attendu, et n'a fait que confirmer l'existence d'un mécanisme de réaction différent, suivant qu'il s'agit de l'action du phényllithium sur un dérivé bromé ou chloré étudié par Georges Wittig et Heinz Witt ⁽⁴⁵⁾.

Nous avons donc cherché une autre voie d'accès au tétraméthoxy-2-3-6-7 dihydro-9-10 phénanthrène. Cet hydrocarbure a été obtenu, dans de bonnes conditions, en passant par l'intermédiaire du *bis*(méthylol)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle (XIV).

En effet, ce glycol a donné quantitativement, à l'état pratiquement pur, par action du tribromure de phosphore, le *bis*(bromométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle (XV). Celui-ci réagit, comme attendu, avec un excellent rendement, sur le phényllithium pour donner le tétraméthoxy-2-3-6-7 dihydro-9-10 phénanthrène (XVI) fondant à 178°-179° (*) et donnant un picrate qui se présente sous forme d'aiguilles brunes soyeuses, fondant à 132°-133°.

Chauffé à 200° dans de la téraline anhydre, en présence de palladium sur charbon actif, il a pu être déshydrogéné en phénanthrène correspondant (XVII), ce dernier n'a pu être isolé à l'état pur lui-même, mais il a été obtenu sous forme de monopicrate, isolé très aisément en solution éthanolique sous forme d'aiguilles prismatiques, rouge brique, fondant à 206°-208°.

D'autres dérivés phénanthréniques ont été obtenus à partir de la tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène quinone-9-10 (XIII), laquelle, par action de l'hydrure double de lithium et d'aluminium, conduit avec un bon rendement (50-60 p. 100) au tétraméthoxy-2-3-6-7 dihydro-9-10

(45) G. WITTIG et H. WITT, *Ber.*, 1941, **74**, 1474.

(*) H. Erdtmann signale un point de fusion de 174°-175° ⁽⁴⁶⁾.

(46) Holger ERDTMANN, *Ann.*, 1933, **505**, 195.

dihydroxy-9-10 phénanthrène (XVIII). La constitution glycolique de ce dernier est vérifiée par les faits suivants : a) il est insoluble dans la soude ;

b) il réagit très aisément sur l'anhydride acétique pour donner quantitativement le diacétate correspondant (XIX).

Partie expérimentale.

1. *Bis(bromométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle* (XV), $C_{18}H_{20}O_4Br_2$. — Le tribromure de phosphore (1 cm³) est introduit dans une suspension de *bis*(méthylol)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle (XIV) (1,10 g) dans du benzène anhydre (50 cm³), maintenu à température ambiante. Il y a échauffement du mélange réactionnel; celui-ci est agité pendant un quart d'heure environ à température ambiante, puis il est porté à 60° C, et maintenu à cette température pendant un quart d'heure supplémentaire. Le mélange réactionnel refroidi est versé dans de l'eau glacée et extrait au benzène. Les solutions benzéniques réunies sont lavées *soigneusement et uniquement* à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage, puis séchées rapidement sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant, le *bis*(bromométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle cristallise en aiguilles blanches, prismatiques, brillantes, accompagnées de traces d'un produit visqueux. Le rendement en dérivé *bis*(bromométhylé) brut, fondant à 183°-184°, donc pratiquement pur, est pratiquement quantitatif.

Il est purifié par recristallisation dans du toluène. Aiguilles prismatiques blanches. Rdt : 50 p. 100. F_{inst} : 183°-184°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 47,4 ; H, 4,3. — Calc. : C, 46,98 ; H, 4,38.

2. *Tétraméthoxy-2-3-6-7 dihydro-9-10 phénanthrene* (XVI), $C_{18}H_{20}O_4$. — a) Le phényllithium a été préparé en solution étherée par action du lithium métallique sur du bromobenzène (éther anhydre 15 cm³, bromobenzène 1,2 g, lithium en morceaux 0,1 g). La réaction a été conduite sous azote, préalablement débarrassé de l'oxygène qu'il pouvait éventuellement contenir.

b) La solution étherée de phényllithien fraîchement préparé est ajoutée, sous azote, lentement à une solution agitée de *bis*(bromométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle (1,1 g) dans du tétrahydrofurane anhydre (50 cm³). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures, puis porté à ébullition 1 heure supplémentaire. Pendant toute la durée de la réaction, le mélange réactionnel est maintenu sous azote. Après refroidissement, il est versé dans de l'eau glacée, acidulée par de l'acide sulfurique, puis extrait au chloroforme. Les solutions chloroformiques réunies sont lavées à l'eau, puis séchées sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant, le

tétraméthoxy-2-3-6-7 dihydro-9-10 phénanthrène brut cristallise. Il est purifié par recristallisation dans du méthanol. Belles aiguilles blanches prismatiques. Rdt : 98 p. 100. F_{inst} : 178°-179°5.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 71,8 ; H, 6,7. — Calc. : C, 71,97 ; H, 6,71.

Picrate (solution méthanolique). — Longues aiguilles brunes, très soyeuses. F : 132°-133°.

3. **Tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène** (XVII), $C_{18}H_{18}O_4$. — Une solution de tétraméthoxy-2-3-6-7 dihydro-9-10 phénanthrène (0,5 g) dans de la tétraline anhydre (15 cm³) est portée à reflux pendant 2 heures, en présence de palladium sur charbon actif à 5 p. 100 (0,5 g). Le mélange réactionnel est filtré bouillant. La substance minérale est extraite au benzène bouillant. Les solutions organiques sont réunies et les solvants éliminés par distillation sous pression réduite. Le résidu de la distillation est purifié par chromatographie sur alumine, ce qui permet d'isoler un produit visqueux, cristallisant mal, constitué par du tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène brut.

Picrate. — Il se forme très aisément en solution dans du méthanol. Aiguilles prismatiques brillantes, brun brique. F : 206°-208°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 54,7 ; H, 4,32. — Calc. : C, 54,65 ; H, 4,01.

4. **Tétraméthoxy-2-3-6-7 dihydro-9-10 dihydroxy-9-10 phénanthrène** (XVIII), $C_{18}H_{20}O_6$. — La tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène-quinone-9-10 (XIII) (2,2 g), solide, est introduite par petites portions dans du tétrahydrofurane anhydre à ébullition (150 cm³) agité et contenant de l'hydrure double de lithium et d'aluminium (0,8 g) mélangé à de l'hydrure de lithium (0,8 g). La coloration brune de la tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène-quinone-9-10 disparaît très rapidement. Le mélange réactionnel est maintenu agité au bain-marie bouillant pendant 2 heures. Après refroidissement, il est versé dans de l'eau glacée, acidulée par de l'acide acétique, afin de décomposer les hydrures métalliques. La solution aqueuse est extraite au chloroforme. Les solutions chloroformiques réunies sont extraites à l'eau, à la soude diluée, à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage et séchées rapidement sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant, le tétraméthoxy-2-3-6-7 dihydro-9-10 dihydroxy-9-10 phénanthrène cristallise en houpes mélangé à un peu de phénanthrène quinone n'ayant pas réagi. Le produit brut est dissous dans le benzène à ébullition. La tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène-quinone-9-10 cristallise la première au refroidissement ; elle est éliminée par filtration. Les cristaux rose pâle de tétraméthoxy-2-3-6-7 dihydro-9-10 dihydroxy-9-10 phénanthrène se déposent par la suite. Rdt : 50-60 p. 100. F_{inst} : 202°-203°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 65,0 ; H, 6,3. — Calc. : C, 65,04 ; H, 6,07.

5. **Diester acétique du tétraméthoxy-2-3-6-7 dihydro-9-10 dihydroxy-9-10 phénanthrène** (XIX), $C_{22}H_{24}O_8$ — On porte à reflux pendant 15 minutes une solution de tétraméthoxy-2-3-6-7 dihydro-9-10 dihydroxy-9-10 phénanthrène (0,1 g) et d'anhydride acétique (2 cm^3) dans de la pyridine anhydre (5 cm^3). Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau. La solution aqueuse, acidulée par de l'acide chlorhydrique, est extraite au benzène. Par élimination du solvant le diester acétique cristallise déjà très pur. F : 205°-206°. Il est purifié par recristallisation dans du méthanol. Aiguilles blanches brillantes.

Le diester acétique fond à 206° puis, à cette température, se resolidifie instantanément pour fondre à nouveau à 215°-217°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 63,10 ; H, 6,06. — Calc. : C, 63,46 ; H, 5,77.

Picrate. — Il est obtenu très aisément en solution dans du méthanol où il cristallise en aiguilles soyeuses brunes fondant à 198°-200°.

CHAPITRE IV

Synthèse de dérivés de la tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (a, c) cycloheptadiénone-6.

La cyclisation du *bis*(cyanométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle en tétraméthoxy-2-3-9-10 cyano-5 imino-6 dibenzo (a, c) cycloheptadiène (XII), suivant la réaction de Ziegler, qui se produit sous l'influence de la potasse hydroalcoolique à ébullition, ou par ébullition en solution dans de l'éthanol absolu, en présence de traces d'éthylate de sodium, a été décrite (chap. premier).

Le cyano-imino dérivé obtenu s'hydrolyse par action de l'acide sulfurique concentré à froid, avec un bon rendement, en acide tétraméthoxy-2-3-9-10 imino-6 dibenzo (a, c) cycloheptadiène-carboxylique-5 (XX), fondant à 217°-218°. Ce dernier, sous l'action de l'acide chlorhydrique dilué, à chaud, subit une hydrolyse en cétone correspondante, accompagnée d'une décarboxylation, et conduit avec un rendement convenable à la tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (a, c) cycloheptadiénone-6 (XXI) (*) ; elle cristallise dans de l'acide acétique glacial en aiguilles blanches brillantes, fondant à 259°. Celle-ci, oxydée par de l'anhydride sélénieux en excès, au sein de l'anhydride acétique à ébul-

(*) J. Kenner et E. G. Turner (28) ont obtenu la dibenzo (a, c) cycloheptadiénone-6 par une méthode analogue.

lition, conduit, avec un rendement de 30 p. 100, par une contraction de cycle, à la tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène-quinone-9-10 ; le tropolone correspondant n'a pu être isolé.

Ce résultat ne nous a point surpris. En effet, Takeo Sakan et Masao Nakazaki ⁽⁴⁷⁾ obtiennent un mélange de phénanthrène-quinone-9-10 (0,22 g) et de dibenzotropolone (0,18 g) en oxydant la dibenzo (*a*, *c*) cycloheptadiénone-6 (5 g) par de l'anhydride sélénieux.

Partie expérimentale.

Comme il a été signalé, la cyclisation du *bis*(cyanométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle (X) en cyano-imino dérivé (XII) a été décrite dans le chapitre premier (p. 25) ; nous n'y revenons pas.

1 **Acide tétraméthoxy-2-3-9-10 imino-6 dibenzo (*a*, *c*) cycloheptadiène-carboxylique-5 (XX), $C_{20}H_{21}O_6N$.** — Le cyano-imino dérivé (XII) (2,2 g) est ajouté par petites portions à de l'acide sulfurique concentré (30 cm³), le mélange réactionnel étant refroidi, de façon à éviter tout échauffement.

La solution est abandonnée à température ambiante pendant 20 heures, puis elle est versée sur de la glace. La solution aqueuse acide obtenue est limpide ; elle est amenée à basicité par addition d'une solution aqueuse diluée de lessive de soude. Au cours de l'opération, la solution est maintenue à basse température par addition de glace (le sel de sodium de l'acide est assez peu soluble dans l'eau). La solution aqueuse basique est extraite au benzène, puis, amenée à neutralité, elle est extraite au chloroforme. Les solutions chloroformiques réunies, lavées à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage, sont séchées sur sulfate de sodium. Après élimination du solvant l'imino-acide cristallise en très fines aiguilles incolores. Rdt : 70 p. 100. Il a été purifié par recristallisation dans le chloroforme. F : 217°-218°. L'imino-acide ainsi obtenu est insoluble à chaud et à froid dans l'éther, l'éther de pétrole, le cyclohexane, le tétrachlorure de carbone ; il est soluble à chaud et à froid dans le benzène ; il est soluble à chaud dans le chloroforme, beaucoup moins à froid.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 64,3 ; H, 6,0. — *Calc.* : C, 64,68 ; H, 5,70.

La présence d'azote a été vérifiée.

2. **Tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a*, *c*) cycloheptadiénone-6 (XXI), $C_{19}H_{20}O_5$.** — L'acide tétraméthoxy-2-3-9-10 imino-6 dibenzo (*a*, *c*)

⁽⁴⁷⁾ TAKEO SAKAN et MASAO NAKAZAKI, *J. Inst. Polytechn. Osaka City Univ.*, 1950, 1, n° 2 ; d'après *C. A.*, 1952, 46, 5036^b.

cycloheptadiène-carboxylique-5 (1,4 g) est chauffé à reflux pendant 2 heures avec une solution d'acide chlorhydrique dilué (acide chlorhydrique pur : 57 cm³; eau : 19 cm³). Après refroidissement du mélange réactionnel, la cétone brute, insoluble dans l'acide chlorhydrique dilué est essorée. La cétone brute ainsi obtenue est assez pure. F : 250°-257°. Rdt : 70 p. 100. Elle est purifiée par recristallisation dans de l'acide acétique glacial. Aiguilles blanches brillantes. Rdt : 50-60 p. 100. F : 259°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 70,1; H, 6,8. — Calc. : C, 69,51; H, 6,09.

OXIME : C₁₉H₂₁O₅N. — Une solution aqueuse de chlorhydrate d'hydroxylamine (1 g de chlorhydrate d'hydroxylamine pour 10 cm³ d'eau, contenant un peu de bicarbonate de sodium) est ajoutée à une solution de cétone (0,20 g) dans de l'éthanol à 95° (60 cm³). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 10 heures; la solution filtrée est fortement concentrée, puis elle est abandonnée à 0°. L'oxime cristallise lentement. Elle est purifiée par recristallisation dans de l'éthanol à 95°. Aiguilles blanches soyeuses. F_{inst} : 189°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 66,2; H, 6,6. — Calc. : C, 66,46; H, 6,16.

3. **Tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène-quinone-9-10** (XII), C₁₈H₁₀O₁₀. — 5 cm³ d'anhydride acétique contenant la tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiénone-6 (0,15 g) et l'anhydride sélénieux (0,10 g) sont portés à reflux pendant 3 heures, au bain d'huile à 140°-150°. Le mélange réactionnel est filtré à ébullition. Au refroidissement, les aiguilles caractéristiques de la tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène-quinone-9-10 se déposent. Elles sont recristallisées dans de l'anisole. F : 262°. Rdt : 30 p. 100.

Le tropolone correspondant à la tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiénone-6 n'a pu être isolé.

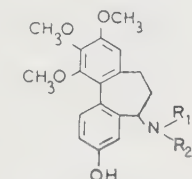
CHAPITRE V

Synthèse de dérivés du tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène.

Dans ce chapitre on aborde des synthèses conduisant à des composés de structure analogue à celle du colchinol, substance de dégradation de la colchicine. En effet, comme il a été signalé, les amines synthétiques obtenues, à savoir le N-méthylamino-6 tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène (XXIX) et le N-N-diméthylamino-6 tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène (XXX) sont iso-

mères des éthers méthyliques du N-méthyl et du N-N-diméthylcolchinol, ne différant de ceux-ci que par la position d'un groupement méthoxy sur l'un des noyaux benzéniques, ainsi que par la position du radical aminé sur le cycle à sept atomes de carbone :

Dans la même série, ont été également synthétisés : le tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptatriène- Δ^6 (XXXII), isomère de l'éther méthylique du déaminocolchinol et le tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiényl-6 carbamate d'éthyle (XXXIII), composé dérivant du cytostatique synthétique (*), le dibenzo (*a, c*) cycloheptadiényl-6 carbamate d'éthyle.



N-N-diméthylcolchicinol
R₁ = R₂ = — CH₃

En outre, l'hydrazide de l'acide tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène-carboxylique-6 et le semicarbazide correspondant ont été préparés.

Nous diviserons cette série de synthèses en trois parties :

1^o Synthèse des acides tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène-carboxylique-6-6 et tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène-carboxylique-6, ainsi que de leurs esters éthyliques, hydrazide et semicarbazide correspondants.

2^o Synthèse des isomères et de dérivés de produits cytostatiques connus.

3^o Synthèse du tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptatriène- Δ^6 .

En ce qui concerne l'ester éthylique de l'acide tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène-carboxylique-6-6, il est obtenu, avec un rendement de 60 p. 100, par condensation du malonate d'éthyle disodé sur le *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle, en solution dans du tétrahydrofurane anhydre à ébullition. Le diester obtenu se présente sous forme de cristaux prismatiques, incolores, fondant à 126°, solubles dans le méthanol, insolubles dans l'éther.

La potasse hydroalcoolique à ébullition le saponifie très rapidement en diacide correspondant (XXIII), lequel se présente sous forme d'une poudre blanche, fondant à 236°-237°.

Ce dernier se décarboxyle très aisément sous l'influence de la chaleur, à 160°-170°, pour donner avec un rendement de 75 p. 100, l'acide tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène-carboxylique-6 (XXIV), qui se présente sous forme de fines aiguilles blanches, fondant à 214°-215°.

Son estérification est réalisée avec un rendement de 75 p. 100 par de l'éthanol absolu, en présence d'acide sulfurique. Il cristallise dans l'éthanol à 95° en prismes incolores, fondant à 158°-159°.

(*) Hans Lettré (13).

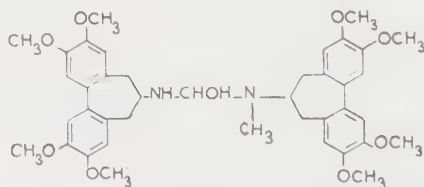
L'hydrazide de l'acide tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène-carboxylique-6 (XXVI) a été obtenu avec un rendement de 65 p. 100 en portant à reflux pendant 32 heures une solution de l'ester éthylique correspondant dans de l'éthanol absolu en présence d'un gros excès d'hydrate d'hydrazine à 98 p. 100. Il se présente sous forme d'aiguilles blanches soyeuses, fondant à 186°-187°.

Le semicarbazide correspondant (XXXIV) a été préparé aisément, avec un rendement pratiquement quantitatif, par condensation de l'hydrazide avec de l'isocyanate de phényle, en solution dans du benzène anhydre à ébullition. Il se présente sous forme d'une poudre blanche cristalline, fondant à 244°-245°.

En ce qui concerne les isomères et dérivés de cytostatiques connus, l'hydrazide de l'acide tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène-carboxylique-6 se trouve au point de départ de leurs synthèses.

En effet, le N-méthylamino-6 tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène (XXIX) a été obtenu partant de l'hydrazide qui est diazoté en azide correspondant (XXVII). Celui-ci, isolé sous forme d'un solide rose pâle, subit sous l'influence de la chaleur un réarrangement en isocyanate (XXVIII), avec perte d'une molécule d'azote. Ce dernier, enfin, est hydrogéné en amine secondaire par de l'hydruure double de lithium et d'aluminium, mélangé à de l'hydruure de lithium. L'amine brute se présente sous forme d'une matière résineuse mélangée à un solide. Elle donne dans du méthanol un picrate cristallisant en beaux prismes rouges, très instables, se décomposant très rapidement à l'air en brunissant, correspondant au dipicrate, $C_{20}H_{25}O_4N \cdot 2C_6H_3O_7N_3$, d'une part, et un picrate jaune d'or, correspondant au monopicrate, $C_{20}H_{25}O_4N \cdot C_6H_3O_7N_3$, d'autre part ; le sulfamide correspondant, $C_{26}H_{29}O_6NS$, se présente sous forme de feuillets brillants. F_{inst} : 231°-232°.

L'amine pure n'a pu être isolée avec certitude ; en effet, à la recristallisation (benzène, alcool, ...) on a toujours obtenu un solide blanc fondant à 228° qui correspondrait au produit secondaire (*) :



(*) Ce produit secondaire prendrait naissance lors de l'hydrogénation de l'isocyanate en amine secondaire ; en effet, l'addition de l'amine formée sur le produit encore non hydrogéné conduirait à une urée disubstituée, laquelle se trouverait ultérieurement hydrogénée en amino-alcool cité.

Par chromatographie sur alumine, on a isolé un produit visqueux jaunâtre qui semble correspondre au N-méthylamino-6 tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène.

Le N-N-diméthylaminotétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène (XXX) est obtenu avec un bon rendement en méthylant le N-méthylamino-6 tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène brut par un mélange de formol et d'acide formique. L'amine tertiaire se présente sous forme d'aiguilles blanches fondant à 113°-114° et donnant un monopicate jaune d'or. Elle est très soluble dans les solvants usuels à froid : méthanol, éthanol, benzène, éther ; elle est insoluble dans l'éther de pétrole à chaud et à froid.

Le tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiényl-6 carbamate d'éthyle (XXXIII) est obtenu également à partir de l'hydrazide (XXVI), par l'intermédiaire de l'azide correspondant, ce dernier étant transformé en uréthane par ébullition en solution dans de l'éthanol absolu. Le carbamate d'éthyle ainsi obtenu, purifié par recristallisation dans du toluène ou de l'éthanol à 95° fond à 134° et cristallise avec une demi-molécule d'eau, qu'il perd par fusion aux environs de 134°.

En ce qui concerne le tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptatriène- Δ^6 (XXXII), il est obtenu par dégradation d'Hoffmann, à partir du N-N-diméthylamino-6 tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène, qui est transformé, tout d'abord, par action de l'iodure de méthyle, en iodure de méthyl-ammonium (XXXI), avec un rendement pratiquement quantitatif. Le tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptatriène- Δ^6 , très soluble dans l'éther, le méthanol à froid, fond à 158°-159°, puis il se resolidifie instantanément pour fondre à nouveau à 166°-167°. Comme attendu, il décolore une solution chloroformique de brome.

Partie expérimentale.

1. *Diester éthylique de l'acide tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène-dicarboxylique-6-6* (XXII), $C_{23}H_{30}O_8$. — Le malonate d'éthyle (9,6 g), en solution dans du tétrahydrofurane anhydre (140 cm³), est ajouté à une solution chaude d'éthanol absolu (36 cm³) contenant du sodium (2,8 g). Pendant l'addition le mélange réactionnel est maintenu à ébullition. Lorsque tout le sodium a disparu, on ajoute, en agitant, au mélange réactionnel à ébullition une solution de *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle (21 g) dans du tétrahydrofurane anhydre (420 cm³). Après l'addition, le mélange réactionnel est agité et maintenu à ébullition au bain-marie pendant 2 à 3 heures. Il est abandonné une nuit à température ambiante ; puis il est versé dans de l'eau glacée ; la solution aqueuse est extraite au chloroforme ; les solutions chloroformiques réunies, lavées à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage, sont séchées sur sulfate de

sodium. Après élimination du chloroforme par distillation sous pression réduite, le diester cristallise. Il est purifié par lavage à l'éther. Rdt : 60 p. 100. F : 126°. Indice de saponification : Tr. : Is : 242. — Calc. : Is : 244.

L'échantillon servant à déterminer les constantes physiques a été purifié par chromatographie sur alumine.

2. *Acide tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (a, c) cycloheptadiène-dicarboxylique-6-6* (XXIII), $C_{21}H_{12}O_8$. — La saponification est obtenue en portant le diester (16 g) à reflux au bain-marie bouillant pendant 1 heure avec une solution de potasse (16 g) hydroalcoolique (H_2O : 80 cm³; éthanol à 95° : 320 cm³). F_{inst} : 236°-237°. Le rendement est pratiquement quantitatif.

3. *Acide tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (a, c) cycloheptadiène-carboxylique-6* (XXIV), $C_{20}H_{22}O_6$. — L'acide tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (a, c) cycloheptadiène-dicarboxylique-6-6 est maintenu à 165°-170°, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux. Le monoacide brut obtenu est déjà très pur, et on peut l'utiliser tel quel. Rdt : 70-80 p. 100. Il est purifié par recristallisation dans du xylène. Fines aiguilles blanches. F : 214°-215°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 66,9 ; H, 6,19. — Calc. : C, 67,02 ; H, 6,19.

4. *Ester éthylique de l'acide tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (a, c) cycloheptadiène-carboxylique-6* (XXV), $C_{22}H_{26}O_6$. — L'acide correspondant (1,25 g) en solution dans de l'éthanol absolu (25 cm³), qui contient de l'acide sulfurique pur (1 cm³), est porté à reflux pendant 4 heures. Par refroidissement du mélange réactionnel, l'ester précipite sous forme d'aiguilles prismatiques. Il est purifié par recristallisation dans de l'éthanol à 95°. Rdt : 74 p. 100. F_{inst} : 158°-159°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 68,7 ; H, 6,9. — Calc. : C, 68,37 ; H, 6,78.

5. *Hydrazide de l'acide tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (a, c) cycloheptadiène-carboxylique 6* (XXVI), $C_{20}H_{12}O_6N_2$. — Une solution de l'ester éthylique (0,5 g) dans de l'éthanol absolu (5 cm³), contenant de l'hydrate d'hydrazine à 98 p. 100 (1 cm³) est portée à reflux pendant 32 heures. Au refroidissement du mélange réactionnel, l'hydrazide précipite; quelquefois, il est nécessaire de gratter la paroi intérieure du récipient et d'agiter pour amorcer la cristallisation. Le produit obtenu est essoré, lavé à l'alcool. L'hydrazide est purifié par recristallisation dans de l'éthanol à 95°, houppes d'aiguilles blanches, soyeuses. Rdt : 65 p. 100. F : 186°-187°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 64,0 ; H, 7,0. — Calc. : C, 64,48 ; H, 6,49.

6. **Semicarbazide de l'acide tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (a, c) cycloheptadiène-carboxylique-6** (XXXIV), $C_{27}H_{20}O_6N_3$. — On condense l'hydrazide correspondant avec de l'isocyanate de phényle, en solution dans du benzène anhydre à ébullition. Le semicarbazide cristallise instantanément. Le composé est purifié par recristallisation dans de l'acétate d'éthyle pur; solide blanc. F : 244°-245°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 66,0 ; H, 5,9. — Calc. : C, 65,97, H, 5,95.

7. **N-méthylamino-6 tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (a, c) cycloheptadiène** (XXIX), $C_{20}H_{25}O_4N$. — a) **AZIDE** (XXVII). — Il est obtenu en diazotant, à 0°, l'hydrazide correspondant (1,60 g) en suspension dans de l'eau (50 cm³), additionnée d'acide chlorhydrique concentré (ClH : 2,5 cm³), par une solution aqueuse de nitrite de sodium (NO₂Na : 0,4 g pour 22 cm³ d'eau). Après addition du nitrite le mélange réactionnel est agité pendant une demi-heure supplémentaire à 0° C. L'azide se sépare sous forme de solide rose. Il est essoré, lavé à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage et essoré aussi sec que possible; il est dissous dans du benzène anhydre (150 cm³). La solution benzénique est décantée et séchée très rapidement sur chlorure de calcium (5 minutes). Pour parfaire son séchage la solution benzénique est concentrée à 50 cm³ par distillation sous pression réduite, l'eau est entraînée par distillation azéotropique. Le mélange réactionnel n'est pas chauffé à une température supérieure à 30°, au cours de la distillation.

b) **RÉARRANGEMENT EN ISOCYANATE**. — Il est obtenu en portant à reflux pendant 3 à 4 heures la solution benzénique d'azide.

c) **HYDROGÉNATION DE L'ISOCYANATE**. — Après le réarrangement de l'azide en isocyanate, une solution de tétrahydrofurane anhydre (50 cm³), contenant l'hydrure double de lithium et d'aluminium (0,1 g), mélangé à de l'hydrure de lithium (0,1 g), est ajoutée à la solution benzénique refroidie. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 18 heures. Après refroidissement, 100 cm³ d'eau sont ajoutés au mélange réactionnel pour décomposer les hydrures, puis les solvants organiques sont éliminés par distillation sous pression réduite. La solution obtenue, versée dans de la potasse aqueuse (60 g de potasse pour 200 cm³ d'eau) est extraite au benzène. Les solutions benzéniques réunies, lavées à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage sont séchées sur de la potasse. Après élimination du solvant par distillation sous pression réduite, le produit brut obtenu se présente sous forme d'un solide mélangé à de la matière visqueuse Rdt : 65 p. 100.

L'amine brute a donné deux picrates :

a) $C_{20}H_{25}O_4N \cdot 2C_6H_3O_7N_3$. — Il est obtenu par action de l'acide picrique en excès sur l'amine, en solution dans du méthanol. Prismes

rouge brique. Il ne présente pas de point de fusion net et se décompose très rapidement à l'air en jaunissant.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 46,7 ; H, 4,5. — *Calc.* : C, 47,94 ; H, 3,90.

b) $C_{20}H_{25}O_4N \cdot C_6H_3O_7N_3$. — On porte à ébullition une solution du picrate, décrit précédemment, dans du méthanol. Au chauffage apparaît un solide jaune d'or, insoluble, qui est isolé par filtration à chaud. F : 278° (décomposition).

Anal. : Tr. p. 100 : C, 54,7 ; H, 5,3. — *Calc.* : C, 54,54 ; H, 4,93.

c) *Un sulfamide*. — On porte à ébullition pendant 5 minutes l'amine brute en solution dans de la pyridine anhydre additionnée d'un excès de benzène-sulfochlorure fraîchement distillé. Après refroidissement le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée, additionnée d'acide chlorhydrique. La solution aqueuse est extraite au benzène. Les solutions benzéniques réunies, lavées à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage, sont séchées sur du sulfate de sodium. Après élimination du benzène, le sulfamide cristallise en feuillets superposés, accompagnés d'une matière blanche. Recrystallisation dans du benzène. F : 231°-232°.

RECRISTALLISATION DE L'AMINE BRUTE. — Par recrystallisation dans du benzène on isole le composé correspondant à l'amino-alcool signalé. Il se présente sous forme d'aiguilles blanches, fondant à 228°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 68,3, 68,1 ; H, 6,99, 7,01. — *Calc.* : 68,55 ; H, 6,90.

8. *N-N-diméthylamino-6 tétraméthoxy-2-3 9-10 dibenzo (a, c) cycloheptadiène* (XXX), $C_{21}H_{27}O_4N$. — L'amine secondaire brute, obtenue précédemment (1 g), de l'acide formique pur à 96-98 (2,1 g) et de formol aqueux à 30 p. 100 (1 g) sont portés à reflux pendant 17 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau. La solution aqueuse, rendue basique par addition de soude, est extraite au benzène. Les solutions benzéniques réunies, lavées à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage, sont séchées sur de la potasse. Le produit brut, obtenu après élimination du solvant par distillation sous pression réduite, reste visqueux. Rdt : 80 p. 100.

L'amine tertiaire est purifiée par chromatographie sur alumine (éluant éther). Elle cristallise en houppes d'aiguilles blanches. Rdt : 50-60 p. 100 ; F_{inst} : 113°-114°.

Picrate, $C_{21}H_{27}O_4N \cdot C_6H_3O_7N_3$. — Il est obtenu très aisément dans de l'éthanol à 95°. Il est purifié par recrystallisation dans le même solvant, F : 260°-261°. Paillettes jaune d'or.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 55,6 ; H, 5,3. — *Calc.* : C, 55,28 ; H, 5,15.

9. **Tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (a, c) cycloheptadiényl-6 carbamate d'éthyle** (XXXIII), $C_{22}H_{27}O_6N$. — a) *Azide* (XXVII). — Il a été obtenu à partir de 1,6 g d'hydrazide correspondant (XXVI) exactement de la même manière que pour la préparation de l'amine secondaire (XXIX).

b) L'*azide*, pressé aussi sec que possible est dissous dans 100 cm³ d'éthanol absolu. La solution obtenue est portée au bain-marie à ébullition pendant 4 heures. La solution éthanolique est concentrée à 20 cm³, puis abandonnée à la cristallisation; on obtient ainsi un solide blanc, cristallin, fondant à 130°-134°. Rdt : 50 p. 100. Le carbamate d'éthyle brut obtenu est déjà très pur. Il est purifié par recristallisation dans le toluène ou l'éthanol à 95°. Solide blanc, cristallin. F : 134°.

Le carbamate obtenu semble renfermer une demi-molécule d'eau de cristallisation.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 64,1; 64,0; H, 7,2; 6,9 — Calc. : C, 64,37; H, 6,88.

Le carbamate anhydre est obtenu par fusion du carbamate d'éthyle hydraté à 134°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 66,3; H, 6,9. — Calc. : C, 65,82; H, 6,78.

10. **Iodure de méthylammonium du N-N-diméthyl-amino-6 tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (a, c) cycloheptadiène** (XXXI), $C_{22}H_{30}O_4NI$. — L'amine tertiaire (XXX) brute (0,40 g), de l'iodure de méthyle (0,40 g) et du méthanol (1 cm³) sont portés à reflux pendant 1 heure. Quelques secondes après l'addition de l'iodure de méthyle le sel d'ammonium quaternaire précipite. Après refroidissement, on ajoute du méthanol. Le sel d'ammonium est essoré et lavé au méthanol. Rendement pratiquement quantitatif. L'iodure de méthylammonium est purifié par recristallisation dans de l'éthanol anhydre. Poudre blanche cristalline. F_{inst} : 320° (décomposition).

Anal. : Tr. p. 100 : C, 52,8; H, 6,4. — Calc. : C, 52,90; H, 6,07.

11. **Tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (a, c) cycloheptatriène- Δ^6** (XXXII), $C_{19}H_{20}O_4$. — L'iodure préparé précédemment (0,30 g) est ajouté à une solution de sodium (1 g) dans de l'éthanol absolu (50 cm³). Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 3 heures. L'iodure insoluble dans l'éthanol disparaît peu à peu et le mélange réactionnel devient homogène. En fin de réaction, la majeure partie du solvant est éliminée par distillation. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau; la solution aqueuse extraite au benzène; les solutions benzéniques réunies, lavées soigneusement à l'eau, sont séchées sur sulfate de sodium. Le cycloheptatriène brut cristallise sous forme de cristaux blancs. F : 152°-153°. Rdt : 90 p. 100. Le tétraméthoxy-2-3-9-10

dibenzo (*a, c*) cycloheptatriène- Δ^6 est purifié par chromatographie sur alumine (éluant : benzène). Par élimination du solvant on obtient un solide blanc, fondant à 158°-159°, puis se resolidifiant instantanément pour fondre à 166°-167°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 73,4 ; H, 6,4. — Calc. : 73,06 ; H, 6,45.

QUATRIÈME PARTIE

SYNTHÈSE ET ÉTUDE DE DÉRIVÉS DU TÉTRAMÉTHOXY-2-3-6-7 FLUORÈNE

Dans les chapitres précédents on a vu, partant du *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle, la synthèse de dérivés du tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène et de dérivés du tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène, donc, partant du *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle et, par là, partant du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle, la création de nouveaux cycles comportant 6 et 7 atomes de carbone.

Pour compléter cette étude, il a paru intéressant de chercher à obtenir, partant également du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle la synthèse de quelques dérivés du tétraméthoxy-2-3-6-7 fluorène, comportant l'édification dans la molécule initiale d'un cycle supplémentaire à 5 atomes de carbone.

Les synthèses en question ont été réalisées par condensation d'acétals substitués — de forme $RCH_2 - CH(OC_2H_5)_2$, avec $R = -NH_2$, Cl ou Br — sur le tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle.

Les résultats de ces condensations vont être décrits dans les chapitres suivants :

CHAPITRE PREMIER

Tétraméthoxy-2-3-6-7 (chlorométhyl)-9 fluorène et tétraméthoxy-2-3-6-7 (bromométhyl)-9 fluorène.

La condensation des acétals diéthyliques halogénés, $XCH_2 - CH(OC_2H_5)_2$, sur le tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle est réalisée par un mélange d'acide acétique glacial et d'acide sulfurique concentré.

En ce qui concerne le tétraméthoxy-2-3-6-7 (chlorométhyl)-9 fluorène (XXXV), il est obtenu, avec un rendement de 80 p. 100. Il se

présente sous forme de paillettes blanches, brillantes, fondant à 206°, solubles à chaud et à froid dans le benzène, le toluène, l'acide acétique glacial, insolubles à chaud et à froid dans l'éther, l'éther de pétrole.

En ce qui concerne le tétraméthoxy-2-3-6-7 (bromométhyl)-9 fluorène (XXXVI), il est obtenu avec un rendement de 75 p. 100 ; il cristallise en paillettes blanches, brillantes, fondant également à 206°. Le dérivé bromométhylé est insoluble à froid dans l'éthanol et très peu soluble à chaud.

On sait que les composés de formule
$$\begin{array}{c} \text{Ar} \diagup \\ \text{Ar} \diagdown \end{array} \text{CH} - \text{CH}_2\text{X} \text{ (X = Cl ou Br),}$$
 sous l'action de la potasse hydroalcoolique, perdent une molécule d'hydracide pour conduire au dérivé éthylénique asymétrique,
$$\begin{array}{c} \text{Ar} \diagup \\ \text{Ar} \diagdown \end{array} \text{C} = \text{CH}_2.$$
 En revanche, ces mêmes composés, sous l'action de la pyridine anhydre à ébullition, ou par décomposition thermique, perdent une molécule d'hydracide en subissant une transposition et conduisent ainsi au dérivé éthylénique symétrique correspondant, $\text{Ar} - \text{CH} = \text{CH} - \text{Ar}.$

En appliquant les réactions citées aux deux tétraméthoxy-2-3-6-7 (halogénométhyl)-9 fluorènes on espérait parvenir, d'une part, par action de la potasse hydroalcoolique au dérivé éthylénique asymétrique, à savoir, au tétraméthoxy-2-3-6-7 (méthylène)-9 fluorène (XXXVII), d'autre part, par action de la pyridine anhydre à ébullition, ou par décomposition thermique, au tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène.

Or, quel que soit le mode d'enlèvement de l'hydracide — potasse hydroalcoolique, pyridine anhydre à ébullition, décomposition thermique sous pression réduite — les tétraméthoxy-2-3-6-7 (halogénométhyl)-9 fluorènes ont conduit au dérivé éthylénique asymétrique, à savoir, au tétraméthoxy-2-3-6-7 (méthylène)-9 fluorène. Ce résultat inattendu semble indiquer une extrême stabilité du cycle à cinq atomes de carbone.

Le tétraméthoxy-2-3-6-7 (méthylène)-9 fluorène (XXXVII) se présente, après recristallisation dans de l'éthanol à 95°, sous forme de paillettes brillantes, jaune mimosa, fondant à 201°. La constitution fulvénique du composé ainsi obtenu a été vérifiée par les réactions suivantes :

a) il décolore instantanément une solution chloroformique de brome : présence d'une double liaison ;

b) il est oxydé très aisément par une solution aqueuse de permanganate de potassium en tétraméthoxy-2-3-6-7 fluorénone (XXXVIII), concordant en tous points avec la tétraméthoxy-2-3-6-7 fluorénone, décrite par P. Dreyfus ⁽⁴⁸⁾.

(48) P. DREYFUS, *Gazz. Chim. Ital.*, 1938, **68**, 92-95.

Si la molécule d'hydracide des tétraméthoxy-2-3-6-7 (halogéno-méthyl)-9 fluorènes s'élimine avec beaucoup de facilité sous l'action des alcalis, en revanche, dans les réactions qui font intervenir uniquement l'atome d'halogène, celui paraît doué d'une stabilité relative ; en effet :

a) le *cyanure cuivreux* reste absolument sans action sur le tétraméthoxy-2-3-6-7 (chlorométhyl)-9 fluorène en solution dans du toluène anhydre, maintenu à ébullition pendant une dizaine d'heures ;

b) l'*acétate d'argent* réagit extrêmement lentement sur le dérivé bromométhylé, en solution dans de l'acide acétique glacé, à froid. La plus grande partie du tétraméthoxy-2-3-6-7 (bromométhyl)-9 fluorène est récupérée lorsqu'on agite pendant 24 heures à froid une suspension de dérivé bromométhylé, d'acétate d'argent dans de l'acide acétique glacé. Le reste étant constitué par un produit mal défini, dont on n'a pu isoler l'ester voulu. L'acétate de sodium en solution dans de l'acide acétique à ébullition n'a conduit qu'à des résines.

Partie expérimentale.

1. *Condensation des acetals diethyliques halogenes*, $(CH_2X-CH_2OC_2H_5)_2$ ($X = Cl$ ou Br), sur le *tetramethoxy-3-4-3'-4'-biphenyle*. — Le mode opératoire étant exactement le même dans les deux cas envisagés, il sera décrit dans le cas du chloracétal.

Un mélange agité d'acide acétique (2 p. 1 000 Ac_2O) glacé (10 cm^3), de chloracétal diéthylique (1,5 cm^3) et de tétraméthoxy-3-4-3'-4'-biphényle (2,7 g) est refroidi à + 5° C environ. On lui ajoute un mélange à parts égales d'acide sulfurique pur 66° Bé et d'acide acétique cristallisable (SO_4H_2 : 10 cm^3 ; CH_3COOH : 10 cm^3), la température du mélange réactionnel étant maintenue entre + 5° et + 10°. Après addition du mélange acéto-sulfurique, le mélange réactionnel est agité à froid pendant 2 heures supplémentaires, puis abandonné au repos, à température ambiante pendant 20 heures. Le mélange réactionnel est versé dans de l'eau glacée ; le précipité essoré.

a) TETRAMÉTHOXY-2-3-6-7 (CHLOROMÉTHYL)-9 FLUORÈNE (XXXV), $C_{18}H_{19}O_4Cl$. — Il est purifié par recristallisation dans de l'éthanol à 95°, où il cristallise sous forme de paillettes blanches, brillantes. Rdt : 80 p. 100 ; F : 206°.

Anal. : Tr. 100 : Cl, 10,7. — Calc. : Cl, 10,9.

b) TETRAMÉTHOXY-2-3-6-7 (BROMOMÉTHYL)-9 FLUORÈNE (XXXVI), $C_{18}H_{19}O_4Br$. — Il est purifié par recristallisation dans de l'acide acétique glacé, où il cristallise sous forme de paillettes brillantes. Rdt : 80 p. 100 ; F : 206°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 57,3 ; H, 5,3. — Calc. : C, 57,00 ; H, 5,05.

2. **Tétraméthoxy-2-3-6-7 (méthylène)-9 fluorène** (XXXVII), $C_{18}H_{14}O_4$ —

a) POTASSE HYDROALCOOLIQUE. — 0,23 g de produit halogénométhylé est ajouté à une solution hydroalcoolique de potasse (potasse en pastilles : 10 g, dissoute dans un peu d'eau ; éthanol à 95° : 15 cm³). Le mélange réactionnel jaunit très rapidement. Il est agité à froid pendant plusieurs heures, puis versé dans une grande quantité d'eau. Le solide jaune formé, essoré est purifié par recristallisation dans de l'éthanol à 95°. Le tétraméthoxy-2-3-6-7 méthylène-9 fluorène se présente sous forme de plaquettes brillantes, jaune mimosa. Le rendement est pratiquement quantitatif. F : 201°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 72,0 ; H, 6,1. — Calc. : C, 72,46 ; H, 6,09.

b) PYRIDINE. — Une solution du dérivé halogéné (0,5 g) dans de la pyridine anhydre (25 cm³) est portée à reflux pendant une dizaine d'heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé dans de l'eau ; un solide jaune précipite. Il est purifié par recristallisation dans de l'éthanol à 95°. Paillettes jaunes, F_{inst} : 201°.

c) LA DÉCOMPOSITION THERMIQUE des dérivés halogénométhylés en tétraméthoxy-2-3-6-7 méthylène-9 fluorène a été réalisée à 206° sous une pression de 12 mm de mercure.

3. **Tétraméthoxy-2-3-6-7 fluorénone** (XXXVIII), $C_{18}H_{10}O_5$ — Une suspension aqueuse du composé éthylénique à ébullition (1 g de fulvène pour 50 cm³ d'eau) est traitée par une solution aqueuse de permanganate de potassium à 5 p. 100. Le mélange réactionnel est maintenu à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement, le bioxyde de manganèse formé est détruit par addition de bisulfite de sodium. Le produit solide orangé qui s'est formé par oxydation est essoré et soigneusement lavé à l'eau. Il est purifié par recristallisation dans de l'éthanol à 95° ; des cristaux rouge sombre se déposent ; ils deviennent orangés, lorsqu'ils sont maintenus à l'étuve à 100° ; F : 203°. F : 203° pour la tétraméthoxy-2-3-6-7 fluorénone préparée par P. Dreyfus (⁴⁸).

4. **Matières premières utilisées.** — a) CHLORACÉTAL DIÉTHYLIQUE : $ClCH_2 - CH(OC_2H_5)_2$. — Produit commercial, purifié par distillation sous pression réduite.

b) BROMACÉTAL DIÉTHYLIQUE : $BrCH_2 - CH(OC_2H_5)_2$. — Il a été préparé par action du brome sur de la paralaldéhyde anhydre, fraîchement distillée à une température comprise entre — 5° et — 10°, suivant la méthode de P. Freundler et Ledru (⁴⁹).

(⁴⁹) P. FREUNDLER et LEDRU, *Bull. Soc. Chim.*, 1907 [4], 4, 71-75.

CHAPITRE II

Tétraméthoxy-2-3-6-7 (aminométhyl)-9 fluorène.

Le tétraméthoxy-2-3-6-7 (aminométhyl)-9 fluorène (XXXIX) est obtenu avec un rendement de 65 p. 100 par condensation de l'acétoaldéhyde, $\text{NH}_2\text{CH}_2-\text{CH}(\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)$, sur le tétraméthoxy-3-4-3'-4'-biphényle, en présence d'un mélange d'acide acétique cristallisable et d'acide sulfurique concentré. L'amine se présente sous forme de longues aiguilles incolores, fondant à 215°-216°, peu solubles à chaud et à froid dans le méthanol, l'éthanol, très solubles à chaud dans le toluène, le xylène, beaucoup moins à froid.

Le composé ainsi obtenu présente toutes les propriétés caractéristiques des amines ; il donne :

a) UN CHLORHYDRATE, $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{ClH}$, par action de l'acide chlorhydrique concentré. Ce sel est très peu soluble dans l'eau, à froid et à chaud ; il est instable à l'air où il noircit rapidement. Il se décompose sans fondre à 220° ;

b) UN ACÉTANILIDE, $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$, fondant à 181°5 ;

c) UN PICRATE, $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$, cristallisant en aiguilles rouges brillantes, fondant à 275° avec décomposition (*).

Connaissant l'action des amines aromatiques extranucléaires sur l'acide nitreux, action qui conduit à un diazoïque instable, lequel se dédouble spontanément en azote et en alcool en subissant une transposition moléculaire au cours de la désamination (**), il a paru intéressant de faire l'étude de la désamination nitreuse du tétraméthoxy-2-3-6-7 (aminométhyl)-9 fluorène.

En général, l'alcool formé par désamination est instable et se déshydrate, dans les conditions de la réaction, en stilbène correspondant. Ainsi Jeanne Lévy et P. Gallais⁽⁵¹⁾ obtiennent le stilbène à partir de la diphenyl-2-2 éthylamine. De même, le diméthoxy-4-4' stilbène,

(*) Lorsqu'on emploie un gros excès d'acide picrique, il se forme un picrate jaune, correspondant vraisemblablement à deux molécules d'acide picrique fixées pour une molécule d'amine. Ce picrate est extrêmement instable, il rougit instantanément à l'air. Par recristallisation dans de l'éthanol à 95° il conduit au monopicate.

(**) L. Hellermann, M. L. Cohn et R. E. Hoen⁽⁵⁰⁾ obtiennent ainsi l'alcool benzyl-benzylque à partir de la diphenyl-2-2 éthylamine.

⁽⁵⁰⁾ L. HELLERMANN, M. L. COHN et R. E. HOEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1928, **50**, 1716-1729.

⁽⁵¹⁾ J. LEVY et P. GALLAIS, *Bull. Soc. Chim.*, 1928, **43**, 863.

le tétraméthoxy-3-4-3'-4' stilbène ainsi que le *bis*(tétrahydro-5-6-7-8- β naphtyl) éthylène symétrique ont été obtenus par désamination nitreuse du *bis* α -(méthoxy-4 phényl)- β -aminoéthane, du *bis* α -(diméthoxy-3-4 phényl)- β -aminoéthane et du *bis*(tétrahydro-5-6-7-8- β naphtyl)-aminoéthane, R. Quelet et collaborateurs (⁵², ⁵³).

Il était donc justifié de penser que la désamination nitreuse du tétraméthoxy-2-3-6-7 (aminométhyl)-9 fluorène conduirait au tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène. Aussi, cette réaction a-t-elle été étudiée dans des conditions expérimentales diverses :

a) lorsqu'on a opéré avec une solution aqueuse de nitrite de sodium, le chlorhydrate d'amine se trouvant en suspension dans de l'eau, de l'acide acétique dilué ou de l'acide chlorhydrique concentré, on a toujours récupéré en fin de réaction la majeure partie du chlorhydrate d'amine, celui-ci n'ayant pas réagi : le reste des produits de la désamination étant constitué (rendement négligeable) par un mélange de produits solides d'où on n'a pu isoler de façon certaine, par chromatographie sur alumine, que des traces de tétraméthoxy-2-3-6-7 méthylène-9 fluorène (XXXVII) ;

b) lorsqu'on a opéré avec du nitrite d'isoamyle, l'amine étant en solution dans de l'acide acétique dilué, la désamination, effectuée en présence d'acide chlorhydrique, nous a conduit avec un rendement de 20 p. 100 au tétraméthoxy-2-3-6-7 (chlorométhyl)-9 fluorène (XXXV).

En remplaçant l'acide acétique dilué, jouant le rôle de solvant réactionnel, par de l'éthanol absolu, par un mélange d'éthanol et d'acide acétique, on a toujours obtenu le dérivé chlorométhylé du fluorène avec un rendement de l'ordre de 20 p. 100, accompagné — en très faibles quantités — d'un mélange de solides et de résines, dont seul le tétraméthoxy-2-3-6-7 méthylène-9 fluorène a été isolé de façon certaine.

En utilisant de l'acide sulfurique à la place de l'acide chlorhydrique comme catalyseur de la réaction, on n'a pu isoler des produits bien définis.

Il apparaît de cette étude que :

a) le chlorhydrate du tétraméthoxy-2-3-6-7 (aminométhyl)-9 fluorène, en suspension dans de l'eau, est diazoté avec un très mauvais rendement par une solution aqueuse de nitrite de sodium ;

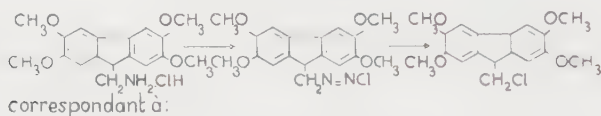
b) l'aminofluorène considéré ne conduit, dans les conditions expérimentales employées, par désamination nitreuse ni au tétraméthoxy-2-3-6-7 dihydro-9-10 hydroxy-9 phénanthrène, ni au phénanthrène, correspondant, comme on s'y attendait, mais à des traces de

(⁵²) R. QUELET, J. HOCH, C. BORGEL, M. MANSOURI, R. PINEAU, E. TCHIROUKHINE et N. VINOT, *Bull. Soc. Chim.*, 1956, 26.

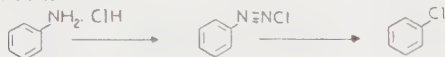
(⁵³) R. QUELET, M. MANSOURI et R. PINEAU, *C. R.*, 1955, **241**, 755-757.

tétraméthoxy-2-3-6-7 méthylène-9 fluorène et, phénomène inattendu, chaque fois que l'on a opéré en présence d'acide chlorhydrique, avec un rendement non négligeable, au tétraméthoxy-2-3-6-7 (chlorométhyl)-9 fluorène.

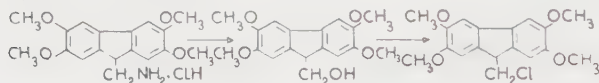
Ce dernier résultat est assez surprenant et semble indiquer que la fonction amine du tétraméthoxy-2-3-6-7 (aminométhyl)-9 fluorène posséderait des propriétés d'une amine aromatique nucléaire. En effet, il paraît plus probable, dans les conditions employées, que le dérivé chlorométhylé soit obtenu par le mécanisme suivant :



correspondant à :



que par le suivant :



En effet, un alcool primaire ne donne pas aussi facilement un ester chlorhydrique ; d'autre part, les mélanges réactionnels utilisés ont été très dilués en acide chlorhydrique (quelques gouttes d'acide concentré pour 50 cm³ à 100 cm³ de solvant).

Partie expérimentale.

1. **Tétraméthoxy-2-3-6-7 (aminométhyl)-9 fluorène (XXXIX).** $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$. — Un mélange agité d'acide acétique glacial (30 cm³), d'acétamidoacétal (6 cm³) et de tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle (9,4 g) est refroidi aux environs de + 5° C. On lui ajoute un mélange d'acide acétique glacial (30 cm³) et d'acide sulfurique concentré à 66° Bé, pur (30 cm³). La rapidité de l'addition est telle que la température du mélange réactionnel se maintient entre + 5° C et + 10° C. Le mélange réactionnel est agité à froid pendant 3 heures. Il est abandonné à température ambiante pendant 20 heures, puis versé dans de l'eau glacée. Le sulfate de l'amine obtenu y est peu soluble. Par addition d'ammoniaque jusqu'à basicité de la solution aqueuse, l'amine précipite.

Le tétraméthoxy-2-3-6-7 (aminométhyl)-9 fluorène est purifié par recristallisation dans du benzène. Il cristallise en longues aiguilles incolores. Rdt : 65 p. 100 ; F : 215°-216°.

Anal. : Tr. p. 100 ; C, 68,5 ; H, 6,8. — Calc. : C, 68,55 ; H, 6,71.

DÉRIVÉS CARACTÉRISTIQUES. — a) *Chlorhydrate*, $C_{18}H_{21}O_4N.ClH$. — Une solution d'amine dans du dioxanne anhydre est saturée par un courant d'acide chlorhydrique sec. Le mélange réactionnel, bien bouché, est abandonné à température ambiante pour 24 heures. Le chlorhydrate précipite amorphe. Il est essoré, lavé à l'éther anhydre; il est purifié par recristallisation dans de l'éthanol anhydre. Il se présente sous forme de cristaux blancs se décomposant sans fondre vers 220° .

b) *Acétanilide*, $C_{20}H_{23}O_3N$. — Une solution de l'amine (0,3 g) dans de l'anhydride acétique (10 cm^3) est portée à reflux pendant 4 heures. L'acétanilide est purifié par recristallisation dans de l'éthanol à 95° , il se présente alors sous forme de belles aiguilles blanches. F : $181^{\circ}5$.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 66,8 ; H, 6,65. — Calc. : C, 67,20 ; H, 6,49.

c) *Picrate*, $C_{18}H_{21}O_4N.C_6H_3O_7N_3$. — Une solution d'acide picrique dans de l'éthanol à 95° est ajoutée à une solution d'amine dans le même solvant. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant quelques minutes. Au refroidissement le picrate précipite sous forme d'aiguilles rouges brillantes. F_{inst} : 275° (avec décomposition).

Anal. : Tr. p. 100 : C, 52,8 ; H, 4,6. — Calc. : C, 52,94 ; H, 4,42.

2. **Désamination nitreuse.** — a) EXEMPLE DE RÉACTION EFFECTUÉE PAR LE NITRITE DE SODIUM. — Une solution aqueuse de nitrite de sodium (0,9 g de nitrite pour 50 cm^3 d'eau) est ajoutée à une suspension aqueuse agitée de chlorhydrate d'amine à $0^{\circ}C$ (3,85 g de chlorhydrate d'amine brut dans 150 cm^3 d'eau). Le mélange réactionnel devient violet. Après addition du nitrite, il est agité pendant quelque temps à froid, puis pendant 2 heures à $60^{\circ}C$. Après refroidissement on retrouve la majeure partie du chlorhydrate d'amine n'ayant pas réagi. Le mélange réactionnel est extrait au chloroforme. Les solutions chloroformiques donnent, par élimination du solvant, un mélange de solides résineux d'où on a isolé, par chromatographie sur alumine, des traces de tétraméthoxy-2-3-6-7 méthylène-9 fluorène.

b) EXEMPLE DE RÉACTION EFFECTUÉE PAR LE NITRITE D'ISOAMYLE. — 2 cm^3 de nitrite d'isoamyle sont ajoutés goutte à goutte à une solution d'amine (2 g) dans de l'acide acétique dilué (acide acétique glacial 30 cm^3 pour 5 cm^3 d'eau), agitée et refroidie à $0^{\circ}C$. Le mélange réactionnel tourne immédiatement au rouge vineux. Après l'addition du nitrite, on ajoute à la solution 10 cm^3 d'eau et cinq gouttes d'acide chlorhydrique concentré. L'agitation est maintenue à froid pendant quelques minutes, puis le mélange réactionnel est porté à 70° - $80^{\circ}C$ pendant 2 heures; on peut observer un dégagement d'azote. Le mélange réactionnel est abandonné à température ambiante pendant 20 heures.

On retrouve le tétraméthoxy-2-3-6-7 (chlorométhyl)-9 fluorène cristallisé en paillettes brillantes. Rdt : 20 p. 100. F_{inst} : 206°-207°.

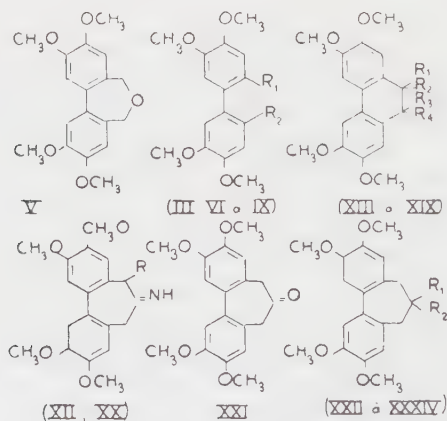
Anal. : Tr. p. 100 : C, 64,5 ; H, 5,8. — Calc. : C, 64,67 ; H, 5,72.

Après filtration, la solution acétique est extraite au chloroforme. Les solutions chloroformiques donnent, par élimination du solvant, avec un faible rendement, un mélange de produits résineux, mal définis.

CONCLUSION

Confirmant les prévisions énoncées au début de ce travail, le diméthoxy-3-3' biphényle et le tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphényle conduisent aisément aux dérivés *bis*(chlorométhylés) correspondants. Ainsi, le *bis*-(chlorométhyl)-2-2' diméthoxy-5-5' biphényle a été obtenu, avec un rendement de 40 p. 100, par condensation de l'éther chlorométhylque avec le carbure correspondant, tandis que le *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle a été préparé, avec un rendement de 80 p. 100, par action d'un mélange de formol aqueux et d'acide chlorhydrique gazeux sur le tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphényle.

En mettant à profit la forte mobilité des chlores et la position ortho-ortho' des groupements chlorométhylés du *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle, de nombreuses synthèses ont été réalisées. Ont été préparés :



1° des dérivés de substitution ortho-ortho' du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphényle (III, VI à XI) ;

2° des noyaux condensés à six atomes de carbone, avec la synthèse de dérivés du tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène (XIII à XIX) ;

3° des noyaux condensés comprenant un cycle à sept atomes de carbone, avec la synthèse de dérivés de la tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiénone-6 (XII, XX, XXI), du tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène (XXII à XXXIV) et, en particulier, des isomères et des dérivés de cytostatiques connus

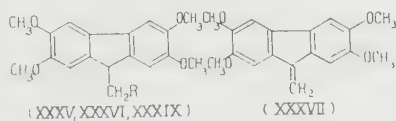
XXIX, $R_1 = H$, $R_2 = -NHCH_3$; XXX, $R_1 = H$, $R_2 = -N(CH_3)_2$;

XXXIII, $R_1 = H$, $R_2 = -NHCOOC_2H_5$.

Au cours de ces synthèses, on a eu l'occasion de préparer avec de bons rendements l'hydrazide de l'acide tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiène-carboxylique-6 (XXVI, $R_1 = H$, $R_2 = CONHNH_2$) ainsi que le semicarbazide correspondant, composés susceptibles de posséder des propriétés intéressantes, certains hydrazides et semicarbazides ayant fait preuve de propriétés antituberculeuses.

Enfin, rappelons que l'hydrolyse directe du *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle n'a jamais conduit au diol correspondant, mais toujours à l'époxyde, le tétraméthoxy-2-3-9-10 dihydro-5-7 dibenz (*c, e*) oxépinne (V);

4° des noyaux condensés intermédiaires, comportant un cycle à cinq atomes de carbone, ont été obtenus très aisément et avec de bons rendements par condensation d'acétals diéthyliques substitués, de forme $RCH_2 - CH(OC_2H_5)_2$, sur le tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle :



Le cycle pentagonal ainsi obtenu fait preuve d'une grande stabilité :

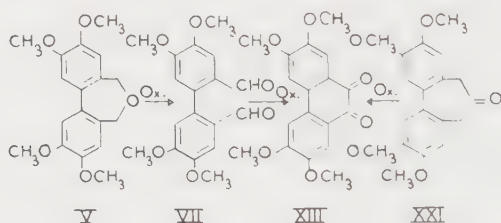
— d'une part, par enlèvement d'une molécule d'hydracide, les dérivés halogénométhylés du fluorène obtenus ont toujours conduit, contrairement à notre attente, au composé éthylénique dissymétrique correspondant, à savoir au tétraméthoxy-2-3-6-7 méthylène-9 fluorène (XXXVII),

— d'autre part, la désamination nitreuse du tétraméthoxy-2-3-6-7 (aminométhyl)-9 fluorène (XXXIX, $R = -NH_2$) a toujours conduit, sans transposition pinacolique, au fulvène correspondant.

Le composé transposé, à savoir, le tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène, n'a pu être obtenu par ces réactions.

Lorsque la désamination nitreuse a été conduite en présence d'acide chlorhydrique, on a toujours obtenu le tétraméthoxy-2-3-6-7 (chlorométhyl)-9 fluorène (XXXV, $R = Cl$), l'amine correspondante se comportant ainsi comme une amine aromatique nucléaire.

N'ayant pu transformer, dans ce qui précède, un cycle à cinq en cycle à six atomes de carbone, nous avons obtenu, en revanche, des cyclisations et des contractions de cycles assez inattendues; ainsi, la tétraméthoxy-2-3-6-7 phénanthrène quinone-9-10 (XIII) a été obtenue par oxydation acétochromique du tétraméthoxy-2-3-9-10 dihydro-5-7 dibenz (*c, e*) oxépinne (V), en passant par l'intermédiaire du *bis*-(méthylal)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle (VII); la même phénanthrène quinone a été obtenue en oxydant par de l'anhydride sélénieux la tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (*a, c*) cycloheptadiénone-6 (XXI):



Outre les synthèses réalisées,

— l'étude cinétique des réactions de chlorométhylation (*) envisagées a permis de préciser l'influence, sur la réaction, de la température, des concentrations absolues et relatives des réactifs.

— l'étude des spectres ultraviolets des *bis*(chlorométhyl)-2-2' diméthoxy-5-5' biphenyle, *bis*(chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphenyle et tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphenyle confirme un phénomène déjà connu, à savoir, une diminution de l'absorption propre au biphenyle sous l'influence de substituants en ortho.

(*) Dans le cas de la chlorométhylation par l'éther chlorométhylque.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	1
PREMIÈRE PARTIE. — Préparation des matières premières diméthoxy-3-3' biphényle et tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphényle . . .	4
DEUXIÈME PARTIE. — Chlorométhylation du diméthoxy-3-3' biphényle et du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphényle	10
<i>Chapitre premier.</i> — Chlorométhylation du diméthoxy-3-3' biphényle ; <i>bis</i> (chlorométhyl)-2-2' diméthoxy-5-5' biphényle	10
Partie expérimentale	14
<i>Chapitre II.</i> — Chlorométhylation du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphényle ; <i>bis</i> (chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle.. . . .	16
Partie expérimentale	19
TROISIÈME PARTIE. — Synthèses réalisées à partir du <i>bis</i> (chlorométhyl)-2-2' tétraméthoxy-4-5-4'-5' biphényle	20
<i>Chapitre premier.</i> — Réactions classiques. Dérivés de substitution du tétraméthoxy-3-4-3'-4' biphényle	21
Partie expérimentale	23
<i>Chapitre II.</i> — Étude des produits d'oxydation du tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenz (c, e) oxépinne	26
Partie expérimentale	28
<i>Chapitre III.</i> — Synthèse de dérivés phénanthréniqnes	31
Partie expérimentale	32
<i>Chapitre IV.</i> — Synthèse de dérivés de la tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (a, c) cycloheptadiénone-6	34
Partie expérimentale	35
<i>Chapitre V.</i> — Synthèse de dérivés du tétraméthoxy-2-3-9-10 dibenzo (a, c) cycloheptadiène	36
Partie expérimentale	39
QUATRIÈME PARTIE. — Synthèse et étude de dérivés du tétraméthoxy-2-3-6-7 fluorène	44
<i>Chapitre premier.</i> — Tétraméthoxy-2-3-6-7 (chlorométhyl)-9 fluorène et tétraméthoxy-2-3-6-7 (bromométhyl)-9 fluorène	44
Partie expérimentale	46
<i>Chapitre II.</i> — Tétraméthoxy-2-3-6-7 (aminométhyl)-9 fluorène	48
Partie expérimentale	50
CONCLUSION	52

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Les hydrures doubles de bore en chimie organique.

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 8 mars 1957.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PÉRÈS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN SARRAILH.

